

UNIVERSITE D'AMIENS - FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1975

N° 60

Daniel MALOGNE

SYNDROMES DE TURNER
A MOSAÏQUES
OBSERVATION D'UN PHENOTYPE ATTENUÉ

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 1er Juillet 1975

Président de Thèse : Mme le Professeur VENDRELY
Juges : M. le Professeur PIUSSAN
: M. le Professeur DUBREUIL

UNIVERSITE D'AMIENS - FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1975

N°

Daniel MALOGNE

SYNDROMES DE TURNER
A MOSAÏQUES
OBSERVATION D'UN PHENOTYPE ATTENUE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 1er Juillet 1975

Président de Thèse : Mme le Professeur VENDRELY

Juges

: M. le Professeur PIUSSAN

: M. le Professeur DUBREUIL



A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Madame le Professeur VENDRELY

Maître de conférence agrégé d'Histologie et d'Embryologie
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites le grand honneur de présider cette
thèse.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre
gratitude et de notre respect.

A NOS JUGES,

A Monsieur le Professeur PIUSSAN,

Maître de conférence, agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Croix de la valeur militaire

Vous nous faites l'honneur de figurer parmi nos juges.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DUBREUIL,

Maître de conférence, agrégé de Médecine Préventive
Santé Publique et Hygiène
Médecin des Hôpitaux

Votre disponibilité et vos conseils nous ont été
d'une aide précieuse au cours de ce travail.
Nous vous exprimons nos très vifs remerciements.

P L A N

- Introduction et Historique
- Chapitre I : Données actuelles sur la différenciation sexuelle et son déterminisme.
- Chapitre II : Le syndrome de TURNER.
- Chapitre III : Corrélations cliniques et cytogénétiques dans le syndrome de TURNER.
- Chapitre IV : La proposante.
- Conclusions.

I N T R O D U C T I O N

L'histoire de la dysgénésie gonado-somatique, désignée communément sous le nom de syndrome de TURNER, remonte à 1749 lorsque MORGAGNI écrivit l'observation d'une femme dont il fit l'autopsie : petite taille, infantilisme génital, agénésie ovarienne et malformation rénale évoquant des reins polykystiques.

Mais ce n'est qu'en 1938 que H.H. TURNER publia sous le titre suivant : " A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus" sept observations purement cliniques de femmes de petite taille, infantiles et aménorrhéiques primaires, dont les traits morphologiques les plus évocateurs sont le cubitus valgus et le pterygium colli.

En 1942, VARNEY et ALBRIGHT découvrent l'accroissement de l'élimination urinaire des gonadostimulines hypophysaires (taux de F.S.H. supérieur à 50 US par 24 H).

En 1944, WILKINS et FLEICHMANN constatent l'absence de tissu ovarien au niveau des bandelettes fibreuses tenant lieu d'ovaire. L'hypogonadisme primitif est alors établi définitivement, et l'hypothèse d'insuffisance hypophysaire éliminée.

En 1954, en application de la découverte de MOORE, GRAHAM et BARR sur la chromatine sexuelle, WILKINS et simultanément POLANI et DECOURT établissent qu'une forte proportion de ces sujets ont un sexe chromatinien mâle.

Enfin, en 1959, l'absence de corpuscule chromatinien reçoit une explication définitive lorsque FORD, JONES, POLANI, DE ALMEIDA et BRIGGS établissent la formule chromosomique 45 X 0 chez un sujet présentant un syndrome de TURNER typique. Ce fait fut rapidement confirmé par JACOBS,

.../...

FRACCARO et TJIO la même année.

Par la suite, des analyses cytogénétiques systématiques permirent d'atteindre une vue plus précise de l'étiologie chromosomique du syndrome de TURNER, qui résulte de l'absence de certains gènes sur les petits bras de l'un des chromosomes X. Ces gènes doivent être présents en double dosage pour un développement normal, leur présence en un seul exemplaire ne permet pas le développement des ovaires, et détermine les différents traits morphologiques qui caractérisent le syndrome de TURNER. Par ailleurs, l'existence de mosaïques de cellules XX et XO conditionne des états intermédiaires plus ou moins proches de la normale. Ces considérations ont permis d'établir sur des bases rationnelles, une classification des différentes variétés de syndromes de TURNER.

C H A P I T R E I

DONNEES ACTUELLES SUR LA DIFFERENCIATION

SEXUELLE ET SON DETERMINISME.

I - LES DIFFERENTES ETAPES DE L'EMBRYOGENESE DE L'APPAREIL
GENITAL SONT BIEN ETABLIES

A - LA FORMATION DES GONADES

Elle débute au 28e jour.

Au 42e jour, l'embryon, mâle ou femelle, présente deux gonades nettement individualisées, mais non différenciées, et contenant des GONOCYTES venus par migration.

Histologiquement, on distingue deux régions :

- une médullaire
- une corticale

La différenciation mâle commence dès le 42e jour par le développement et l'organisation de la médullaire.

La différenciation ovarienne ne commence qu'au 60e jour par le développement et l'organisation de la corticale.

B - LE DEVELOPPEMENT DES VOIES GENITALES

L'embryon de 42 jours avec ses gonades indifférenciées présente une double ébauche de gonophores, sous forme de canaux pairs et symétriques.

Les canaux de Wolff se différencient en voies génitales mâles parallèlement à l'évolution testiculaire.

Les canaux de MULLER se différencient en voies génitales femelles parallèlement à l'évolution ovarienne. La différenciation d'un sexe entraîne généralement l'involution des ébauches de l'autre sexe.

.../...

C - LA FORMATION DES ORGANES GENITAUX EXTERNES

Le sinus uro-génital non différencié comporte :

- un tubercule génital
- deux replis génitaux (uréthro-labiaux)
- deux bourrelets génitaux (labio-scrotaux)

L'évolution masculine est marquée par le développement du tubercule formant le pénis et la fusion des bourrelets génitaux formant le scrotum.

L'évolution féminine des organes génitaux externes modifie peu les structures du sinus uro-génital.

II - LA MATURATION PUBERTAIRE TERMINE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE INTERROMPUE A LA NAISSANCE

La puberté est déclenchée par l'hypothalamus que l'on peut considérer comme un organe sexué extra-génital, à activité cyclique chez la femme, et continue chez l'homme.

III - DETERMINISME DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

A - LE SEXE GONADIQUE

Le développement testiculaire est conditionnée par la présence d'un chromosome Y qui réalise une inhibition de la différenciation corticale dans l'ébauche de la gonade, et permet la différenciation de la région médullaire en cordons testiculaires.

En l'absence de chromosome Y la différenciation de la région médullaire ne se produit pas, mais la présence de deux X est nécessaire pour que la différenciation corticale s'effectue et aboutisse à la réalisation de l'ovaire.

En effet, l'arrangement XO n'est pas compatible avec le développement d'une gonade femelle.

Dans le sexe masculin un X surnuméraire provoque une non réceptivité à la régulation hypothalamohypophysaire lors de la puberté. Les tubes séminifères ne répondent pas à la stimulation des F.S.H. : hyalinisation des tubes séminifères.

B - LE SEXE GONOPHORIQUE

On a pu montrer expérimentalement sur l'animal, et in vitro sur des cultures organotypiques de gonophores, que le développement spontané des canaux de WOLFF et des canaux de MULLER se fait dans le sens femelle en l'absence d'incitation hormonale.

En effet, l'ovaire, qui présente un développement gamétique précoce, a une activité hormonale tardive qui ne débute qu'à la puberté, l'embryon et le foetus femelle ne sont donc soumis à aucune hormone gonadique. L'absence d'ovaire ne changera donc rien au processus.

Au contraire, le testicule, dont le développement génétique est tardif, (puberté) voit ses cellules de LEYDIG devenir fonctionnelles dès la huitième semaine. Ce sont leurs sécrétions qui vont entraver le développement spontané femelle des gonophores et l'infléchir dans le sens mâle.

En effet, on a pu montrer que le testicule foetal élabore deux types d'hormones : une testostérone foetale, proche de la testostérone adulte, et un facteur distinct différent de la testostérone. Ce facteur induit la régression du canal de MULLER.

Par ailleurs, la testostérone foetale empêche la

.../...

régression du canal de WOLFF et stimule son évolution dans le sens mâle.

C - LE SEXE GENITAL EXTERNE

Le développement du sinus urogénital se fait dans le sens femelle en l'absence de stimulation hormonale, ce qui est le cas dans le sexe femelle normal et dans le syndrome de TURNER.

Dans le sexe mâle, c'est la testostérone foetale qui va conditionner le développement du tubercule génital pour former le pénis, ainsi que la fusion des bourrelets génitaux pour donner le scrotum.

On conçoit qu'un dysfonctionnement de la cellule de LEYDIG foetale puisse être à l'origine d'anomalies de la différenciation masculine, alors qu'un apport exogène de testostérone dans un foetus femelle puisse perturber son développement génital en l'infléchissant dans le sens mâle.

D - DIFFERENCIATION DE L'HYPOTHALAMUS

En l'absence d'incitation hormonale, l'hypothalamus antérieur reste fonctionnel et conditionne l'activité cyclique des ovaires par la décharge ovulante de L.H.

Au contraire, dans le sexe mâle, les hormones androgènes du testicule agissant dans la période prénatale inhibent rapidement et définitivement l'hypothalamus antérieur. Il en résulte que la sécrétion de L.H. - F.S.H. sera de niveau constant, sans variation cyclique.

C H A P I T R E I I

LE SYNDROME DE TURNER.

DESCRIPTION CLINIQUE DU SYNDROME DE TURNER

A - SYNDROME MALFORMATIF

1°) Le retard statural :

* Constant, il fait partie de la définition :

- Dès la naissance, taille et poids sont inférieurs à la normale. La taille est en moyenne de 45 cm au lieu de 50 cm, et, le poids moyen, de 2780 g au lieu de 3200 g (LAMY - 1965).

- La vitesse de croissance est ralentie, mais régulière. Le déficit statural s'aggrave à l'âge de la poussée pubertaire, sans réaliser cependant un véritable nanisme. La taille moyenne est de 141 cm $\pm$ 3,6 cm (ALMQUIST - 1963), soit - 3,3 écarts-standards.

- L'aspect général est presque harmonieux. L'existence d'une macroskélie est souvent notée (LINDSTEN J. - 1963). Le diamètre bihuméral un peu élevé, qui contraste avec un diamètre bitrochantérien un peu faible, le périmètre thoracique augmenté, donnent un aspect plutôt trapu.

* Le retard statural s'accompagne d'un retard de l'âge osseux radiologique (LABRUNE M. - 1966), de l'ordre de deux à trois ans à l'âge pubertaire ; il s'accroît par la suite, la soudure des cartilages de conjugaison se faisant tardivement.

* Ce trouble de la croissance n'est pas provoqué par une déficience hormonale (FRACCARO M. - 1960 ; FORBES A.P - 1962).

- Les taux de S.T.H. à jeun et après stimulation par l'insuline sont normaux (DONALDSON C.L. - 1968).

- Il n'est pas non plus lié à une insuffisance thyroïdienne ou d'androgènes surrénaliens.

.../...

- Le défaut d'activité gonadique ne peut être tenu pour responsable puisque les Dysgénésies Gonadiques pures ont une taille normale (HARNDEN - 1959).

- Les bilans phospho-calciques sont normaux à l'exception d'une observation avec diabète phosphaté (RAMBERT P. - 1960).

* Un trouble de la réceptivité des cartilages est actuellement considéré comme des plus probables, (STANESCU - 1970).

* Les variations de la taille, selon la formule chromosomique des sujets présentant une dysgénésie gonadique, ont conduit à l'hypothèse de la localisation d'un gène de la stature sur les bras courts du chromosome X, ayant son homologue sur les bras longs du chromosome Y (FERGUSON - SMITH - 1963).

* Les tentatives thérapeutiques par les androgènes et les anabolisants sont limitées par le risque d'une accélération de l'ossification. En effet, c'est justement la soudure tardive des cartilages de conjugaison qui permet d'atteindre parfois une taille sub-normale.

2°) Les malformations somatiques :

GOLDBERG M.B - 1968 ; GUINET P. - 1968 ; LAMY M. - 1963 ;
ROSENBERG D. - 1972 ;

Par ordre de fréquence on retrouve :

a) L'élargissement du thorax en bouclier avec :

- . augmentation du périmètre thoracique,
- . bombement thoracique antérieur et fermeture de l'angle de Louis,
- . écartement des mamelons.

b) Le cubitus valgus, consécutif à un développement dystrophique des massifs trochléen et condylien, est généralement discret et s'accompagne parfois d'une limitation de l'extension.

c) Les anomalies de la face sont multiples, rarement au complet :

- . Rétrognathie,
- . Articulé dentaire défectueux,
- . Voûte palatine ogivale,
- . Oreilles implantées bas, décollées et souvent mal ourlées,
- . Anomalies oculaires : épicanthus, hypertélorisme, strabisme, ptosis, obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales.

d) L'implantation basse des cheveux avec triple indentation concourt, avec les oreilles basses, à l'aspect de brièveté cervicale.

e) Le pterygium colli ou cou palmé (TURNER H. - 1938) est déterminé par des replis cutanés triangulaires dépourvus de muscle, s'étendant de la pointe de la mastoïde jusqu'à l'acromion, mais parfois simplement réduits à un émoussement du raccord cervico-scapulaire.

f) Les autres anomalies cutanées et phanériennes sont représentées par :

- . Les naevi pigmentaires du visage, du dos et des membres supérieurs,
- . L'hypoplasie unguéale, avec petits ongles étroits incurvés,
- . Le lymphoedème congénital, réalisant un oedème néonatal de la face dorsale des mains et des pieds. S'étendant rarement aux jambes et aux avant-bras, il disparaît avant la troisième année, souvent dès le sixième mois. Son existence est retrouvée par l'interrogatoire dans un quart des cas. (Status de BONNEVIE-ULLRICH).

3°) Les malformations viscérales :

a) Malformations rénales (LISSER M. - 1947)

Elles intéressent aussi bien les voies urinaires que le parenchyme rénal : duplication pyélo-urétérale, pyélon supplémentaire, malformations urétérales avec ou sans hydro-

néphrose ; rein en fer à cheval et malrotation, aplasie ou hypoplasie rénale (LINQUETTE M. - 1967). Ces malformations sont habituellement latentes et découvertes à l'U.I.V. systématique dans 55 % des cas (BAUCHART J. - 1972).

b) Malformations cardio-vasculaires :

. Elles sont présentes dans 25 % des cas pour LIARAKOS (1959) à 35 % pour DUPUIS (1971), selon les séries publiées.

. On a longtemps considéré que la cardiopathie type du syndrome de TURNER était la coarctation de l'aorte. En réalité, l'éventail malformatif est beaucoup plus large (DUPUIS C. - 1971) : sténose pulmonaire, défauts septaux, persistance du canal artériel.

. La fréquence des cardiopathies serait plus élevée chez les malades porteurs d'un pterygium colli (VERNANT P. - 1966).

c) Troubles sensoriels :

. La dyschromatopsie, dont l'intérêt comme gène marqueur est évident, est plus fréquente que dans une population saine. POLANI, se basant sur la fréquence du daltonisme chez les turnériennes, avait soupçonné la constitution haplo X.

. L'hypoacousie, par trouble de la perception, peut être retrouvée (LINDSTEIN J. - 1963).

d) Troubles métaboliques :

Deux types de pathologie se retrouvent avec une fréquence significative dans les dysgénésies gonadiques et dans le syndrome de TURNER en particulier.

1°) Les troubles de la glycorégulation, de type diabétique, ont été décrits pour la première fois par FORBES en 1963. Cet auteur relève six diabètes cliniques sur quarante et une observations de dysgénésies gonadiques.

2°) Les anomalies thyroïdiennes sont les plus

.../...

fréquentes :

. GUINET (1973) sur cinquante cinq observations de dysgénésies gonadiques, dénombre dix cas associés à une thyroépathie : trois goîtres diffus, deux nodules simples, quatre maladies de Basedow, un cancer.

. L'association fréquente d'une hypothyroïdie avec auto-anticorps positifs (type HASHIMOTO) est souvent rapportée (HAMILTON - 1968 ; MELIN - 1969 ; SPARKES - 1967 ; VAN-CAMPENHOUT - 1973).

. La fréquence des auto-anticorps (en particulier anti-thyroïdiens) dans les dysgénésies gonadiques est à mettre en parallèle avec celle que l'on retrouve dans d'autres aberrations chromosomiques, telles que le mongolisme.

4°) Les anomalies osseuses :

Le syndrome de TURNER est exceptionnellement riche en dystrophies osseuses (VAGUE J. - 1963).

a) La raréfaction osseuse :

- L'aspect de la structure osseuse qui évoque l'ostéoporose est extrêmement fréquent (LEMLI L. - 1963 ; GOLDBERG M.B - 1968). Cette ostéoporose est indolore et généralisée tout en prédominant sur le rachis, le bassin et les os du carpe.

- Sa pathogénie est obscure : il était naturel de la rapprocher de l'ostéoporose post-ménopausique. Mais elle débute à un âge où l'absence d'oestrogènes ne peut interférer, et l'oestrogénothérapie n'entraîne que peu de modifications. Biologiquement, on ne note pas d'anomalie des bilans phospho-calciques.

b) Les malformations osseuses :

- Anomalies des extrémités

. Au poignet, l'ascension du semi-lunaire réalise une déformation décrite par KOSOWICZ (1959) -(deuxième signe

de KOSOWICZ) - , elle se traduit par une fermeture de l'angle carpien. Elle s'accompagne parfois d'une ovalisation et d'une luxation postérieure de la première rangée des os du carpe, d'une fusion des os de la deuxième rangée ou d'une hypoplasie de la styloïde cubitale.

. Le signe d'ARCHIBALD (1959) est constitué par une brièveté du quatrième métacarpien. Il s'associe parfois à une brièveté du quatrième métatarsien.

- Anomalies du genou

Le premier signe de KOSOWICZ traduit une des principales déformations du syndrome. Elle réalise un élargissement du plateau tibial interne qui, hypertrophié, prend l'aspect d'une enclume. L'extrémité inférieure du fémur devient plus asymétrique du fait de la saillie du condyle interne, tandis que l'externe, aplati, est situé plus haut. Ces déformations, bilatérales et symétriques, sont asymptomatiques.

- Anomalies du coude

La traduction radiologique du cubitus valgus (TURNER H. - 1938) comporte une inclinaison de la surface articulaire de la trochlée, une inclinaison radiale et une hypertrophie du condyle huméral.

- Anomalies du rachis

L'hypoplasie globale, ou limitée à l'arc postérieur, de la première vertèbre cervicale, est fréquente (LABRUNE M. - 1966). D'autres anomalies sont souvent citées : épiphysite plurivertébrale à l'origine de cypho-scoliose ; blocs vertébraux, anomalies transitionnelles lombo-sacrées.

- Anomalies diverses

. au crâne : brachycéphalie, retard de croissance du maxillaire inférieur, hyperostose frontale interne. La selle turcique apparaît parfois petite, fermée, par hypertrophie des clinoides postérieures (13 % des cas pour

LINQUETTE M. - 1967).

. au bassin : sacrum court et ailes iliaques petites (aspect androïde).

Le regroupement de toutes ces dystrophies osseuses leur attribue une valeur pathognomonique (LINQUETTE M. - 1966 ; VAGUE J. - 1963).

B - SYNDROME GONADIQUE

Par définition, il existe une dysgénésie ovarienne sévère associée à un phénotype féminin infantile.

1°) Signes cliniques

L'aménorrhée primaire va de pair avec une absence de développement des caractères sexuels secondaires (TURNER H. - 1938). L'infantilisme des organes génitaux externes est manifeste : pilosités pubienne et axillaire très clairsemées à l'âge pubertaire - vulve infantile - vagin étroit et petit utérus.

2°) Les examens biologiques attestent le caractère primitif de l'aménorrhée :

- absence d'oestrogènes urinaires,
- pas d'imprégnation oestrogénique à l'étude cytologique du vagin,
- hypergonadotrophinurie surtout, dont les taux augmentent dès l'âge de la puberté et atteignent 80 U.S ou dépassent 100 U.S / 24 h. (VARNEY R.F. 1942).

3°) Anatomo-pathologie

L'exploration directe des gonades, examen capital, révèle l'agénésie gonadique (WILKINS L. - 1944) avec un ligament large qui ne contient qu'une petite crête blanchâtre, fibreuse, sans éléments germinaux. Les organes génitaux internes sont féminins, avec trompes de Fallope et petit

utérus.

4°) Mais le syndrome gonadique ne répond pas toujours à une définition aussi univoque.

- L'aménorrhée n'est pas absolue (HOFFENBERG R. - 1957 ; BRICAIRE H. - 1961).

- Des follicules peuvent exister dans un stroma ovarien (CARR D.H - 1968 ; GUINET P. - 1968 ; BATTIN J. - 1973).

- Des grossesses ont même été signalées (BAHNER F. - 1960 - NAKASHIMA I. - 1971).

- Toutes ces variétés cliniques sont actuellement imputées à des mosaïques (GUINET P. - 1968 ; WALBAUM R. - 1973).

5°) La féminisation thérapeutique des turnériennes par déclenchement hormonal de la puberté donne des résultats très satisfaisants (WILKINS L. - 1963 ; ROSENBERG D. - 1972). Après une imprégnation oestrogénique de trois à six mois, pendant laquelle se développent les caractères sexuels secondaires, un traitement oestro-progestatif discontinu est appliqué selon rythme et posologie des cycles artificiels.

C - ASPECTS PSYCHO-PATHOLOGIQUES

. Le mythe de l'arriération mentale des turnériennes persiste encore. Pourtant, TURNER, en 1938, précisait qu'il n'y avait pas de retard mental. L'étude de la distribution des Q.I. chez les turnériennes révèle simplement qu'on y trouve plus de sujets à Q.I. autour de 75 - 80 (intelligence limite, légèrement inférieure à la moyenne de la population) que dans la population générale (MONEY J. - 1965 ; MOOR L. - 1969). Cependant, il existe des turnériennes diplômées de l'enseignement supérieur.

. Les troubles névrotiques sont fréquents avec une importance variable en fonction du handicap somatique

qui peut entraîner rejet social ou maternel, ou surprotection maternelle, ou repli sur soi-même, ou passivité. A l'âge adulte, l'épanouissement de la féminité reste problématique (BLANC M. - 1966).

D - CONCLUSION

* Le diagnostic est cliniquement évident si le syndrome dysmorphique est marqué.

* Dans les autres cas, trois circonstances amènent à l'évoquer :

1°) Chez le nourrisson : un lymphoedème des extrémités (status de BONNEVIE-ULLRICH).

2°) A l'âge scolaire : un retard de croissance.

3°) A l'adolescence : une absence de puberté.

* Les données cytogénétiques confirment la clinique et complètent la description du syndrome.

C H A P I T R E I I I

CORRELATIONS CLINIQUES ET CYTOGENETIQUES

DANS LE SYNDROME DE TURNER.

LA CHROMATINE SEXUELLE

La chromatine sexuelle découverte en 1949 par BARR et BERTRAM, est une formation spécifique du sexe femelle chez les mammifères. C'est une masse chromatinienne accolée à la face interne de la paroi nucléaire, et qui s'observe dans les noyaux de cellules en interphase.

En 1952, GRAHAM et BARR démontrent que ce corpuscule est présent dans tous les tissus de l'animal femelle.

En 1953, MOORE retrouve ce corpuscule chez la femme, sur des coupes de peau. Dès lors, il devient possible d'étudier le sexe génétique des sujets présentant des ambiguïtés sexuelles.

Dès 1954, POLANI, puis WILKINS, notent l'absence de ce corpuscule dans le syndrome de TURNER malgré le phénotype féminin.

La même année, DAVIDSON et SMITH retrouvent ce dimorphisme sexuel sur les frottis de sang : les sujets féminins ont des granulocytes qui possèdent un appendice nucléaire en baguette de tambour (DRUMSTICK).

En 1956, RIIS et JOHNSEN découvrent dans le syndrome de KLINEFELTER, chez des individus morphologiquement masculins, la présence du corpuscule, ce qui démontre l'existence de chromosomes X surnuméraires.

SIGNIFICATION MORPHOLOGIQUE DE LA CHROMATINE SEXUELLE

En 1961, OHNO analysant des mitoses de cellules hépatiques à partir du tissu foetal humain, démontre que les corpuscules de BARR, visibles sur les noyaux interphasiques,

proviennent d'un seul des chromosomes X qui s'est condensé précocement à la prophase.

SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DE LA CHROMATINE SEXUELLE

En 1961, MARY LYON a émis l'hypothèse de "l'inactivité de l'X".

L'hypothèse de MARY LYON, telle qu'elle l'a développée en 1966, comporte trois points :

1°) - L'un des deux chromosomes X de la cellule normale femelle chez les mammifères est génétiqument inactivé.

2°) - Le chromosome X inactif peut être soit le X maternel, soit le paternel dans des cellules différentes du même animal (inactivation au hasard).

3°) - L'inactivation se produit très tôt au cours du développement embryonnaire et, une fois réalisée, se maintient dans toutes les cellules de chaque lignée.

Le chromosome X inactivé se condense en hétérochromatine constituant le corpuscule de BARR.

Cette hypothèse a été critiquée, mais la plupart des auteurs l'admettent car elle permet de rendre compte de la plupart des faits connus, et, notamment, de résoudre le problème de l'hétérozygotie des chromosomes sexuels.

Chez les mammifères, le mâle est hétérozygote pour les chromosomes sexuels : le chromosome Y est très petit et génétiquement inerte sur une grande partie de sa longueur. Seuls quelques gènes (dont les homologues se retrouvent sur l'X) sont actifs. Le chromosome X, au contraire, cons-

.../...

truit un grand nombre de gènes sur toute sa longueur. Beaucoup de ces gènes doivent donc fonctionner normalement à dose unique (sans homologues sur le chromosome Y).

Pour le sexe femelle, qui est homozygote, il faut envisager un mécanisme de compensation. L'hypothèse de MARY LYON permet d'expliquer comment les gènes de l'X peuvent fonctionner à dose unique également chez la femelle malgré les deux X présents. L'inactivation de tous les gènes non homologues de ceux de l'Y réalise cette compensation.

Néanmoins cette hypothèse, qui s'applique totalement au cas des souris chez lesquelles le deuxième X est complètement inactivé, doit être modifiée dans l'espèce humaine. En effet, une souris XO est parfaitement normale.

Ce n'est pas le cas pour une fille turnérienne qui présente une série d'anomalies.

Les ovaires fibreux s'expliquent ici par le fait que, normalement, le deuxième X n'est jamais inactivé dans les gonocytes. (OHNO S. - 1962).

On note l'absence de corpuscules de BARR dans les ovocytes, ce qui signifie que le développement d'un ovaire fonctionnel nécessite la présence de deux X actifs. On conçoit donc le défaut de développement des ovaires et la stérilité qui découlent d'un caryotype XO.

Par ailleurs, la petite taille et les autres anomalies physiques indiquent qu'au cours du développement normal l'activation du deuxième X doit être requise à certains stades du développement pour la réalisation d'un phénotype parfaitement normal. Le fait que l'intelligence

.../...

est normale chez les turnériennes suggère que dans les neurones, l'inactivation du deuxième X doit être totale.

Les gènes qui doivent demeurer actifs sur le deuxième X pour un phénotype normal, sont vraisemblablement situés sur les petits bras.

Ces considérations montrent que toute l'étiologie du syndrome de TURNER est dominée par la notion de deuxième chromosome X. L'étude du caryotype est donc ici un élément indispensable.

Quoi qu'il en soit, la variabilité des signes cliniques dans les syndromes de TURNER reconnus est le plus souvent liée à une mosaïque plus ou moins riche en cellules normales. Nous avons réuni dans le tableau suivant un échantillonnage de cas de mosaïques qui montre l'existence de règles et la possibilité d'une taille élevée chez ces turnériennes.

NO. LEURS	TALE	AGES	SECONDAIRES	
LINDSTEIN 1962	143 cm	22 ans	+	45, X / 46, XXr / 46, XX
JAGIELLO 1966	171 cm	22 ans	+	45, X / 46, XX / 46, XXr / 47, XXXr
BISHOP 1966	125 cm	13 ans	+	45, X / 46, XXr
LAZLO 1968	154 cm	20 ans	-	45, X / 46, XXr / 46, XX
CANLORBE 1973	135 cm	15 ans	+	45, X / 46, XX / 47, XXX
ROSENBERG 1972	158 cm	17 ans	+	45, X / 46, XX
FOUCAULT 1971	138 cm	25 ans	+	45, X / 46, XX
PROPOSANTE	162 cm	18 ans	+	45, X / 46, XX

Quelques Syndromes de TURNER à mosaïques :
 La taille peut être normale et les caractères sexuels secondaires présents.

LE CARYOTYPE

Le caryotype est l'étude de la garniture chromosomique d'un individu. C'est en 1956 que TJIO et LEVAN établissent définitivement à 46 le nombre diploïde de chromosomes de l'espèce humaine :

- 46, XY chez l'homme
- 46, XX chez la femme.

TECHNIQUE

Le caryotype s'établit sur une cellule en division. On étudie, lors de la méiose ou de la mitose, essentiellement la métaphase où chaque chromosome est dédoublé en deux chromatides reliées par le centromère. L'étude de la méiose pose des problèmes de recueil du matériel à étudier : biopsie testiculaire chez l'homme, ovarienne chez la femme. C'est essentiellement à la mitose qu'on s'adresse, et surtout au sang périphérique.

* Cependant, le caryotype s'établit également :

- sur un tissu hématopoïétique (moelle osseuse, rate, thymus, ganglions),
- sur fibroblastes,
- sur liquide humoral (liquide d'ascite ou d'épanchement pleural, liquide amniotique).

* Sur le sang périphérique les mitoses sont obtenues à partir de lymphocytes.

- Le prélèvement se fait par ponction veineuse.
- Quelques gouttes de sang sont mises en culture dans un milieu nutritif contenant des acides aminés, des vitamines, des électrolytes, et auquel on ajoute des protéines sous forme de sérum, quelques gouttes d'héparine et de la phyto-

hémagglutinine, qui par un mécanisme immunologique probable entraîne une réaction lymphocytaire qui se traduit par une différenciation des lymphocytes en lymphoblastes qui prolifèrent. L'incubation dure 72 heures à 37 °.

- Le blocage des mitoses à la métaphase est assuré par la colchicine que l'on fait agir durant deux heures.

- Le comptage des chromosomes nécessite leur dispersion. Cette condition est réalisée par l'utilisation du choc hypotonique. On emploie pour cela, soit le citrate de soude, soit du sérum humain mélangé dans la proportion d'une partie pour six à de l'eau distillée.

- Après fixation par le fixateur de CARNOY, étalement sur lames froides, séchage à l'air, les noyaux éclatés sont photographiés.

- Après développement et agrandissement des négatifs, les chromosomes sont découpés et classés.

LE CARYOTYPE HUMAIN NORMAL

La nomenclature des chromosomes humains a été précisée par quatre conférences internationales :
DENVER 1960 - LONDRES 1963 - CHICAGO 1966 - PARIS 1971.

Les chromosomes sont tout d'abord groupés par paires, chaque paire étant constituée par un chromosome paternel et un chromosome maternel.

Trois critères morphologiques permettent la classification des chromosomes (Conférence de DENVER 1960) :

- Leur longueur : ils sont dits grands, moyens ou petits ;
- La position du centromère : médian, submédian, distal ou terminal pour les acrocentriques ;
- L'existence de satellites ou de constriction secondaires.

Un numéro est attribué à chaque paire de chromosomes : de 1 à 22 pour les paires d'autosomes, les gonosomes étant désignés par leur symbole X ou Y. Sept groupes sont ainsi définis :

- GROUPE A : n° 1, 2, 3, grands chromosomes à centromère médian ;

- GROUPE B : n° 4 et 5, grands chromosomes à centromère distal ;

- GROUPE C : n° 6 à 12, chromosomes moyens à centromère médian. Le chromosome X ressemble à ceux de la sixième paire.

- GROUPE D : n° 13, 14, 15, chromosomes moyens acrocentriques ;

- GROUPE E : n° 16, 17, 18, petits chromosomes à centromère submédian ;

- GROUPE F : n° 19 et 20, petits chromosomes à centromère médian ;

- GROUPE G : n° 20 et 21, petits chromosomes acrocentriques. Le chromosome Y est classé avec ce groupe.

LES NOUVELLES TECHNIQUES D'ETUDE DU CARYOTYPE HUMAIN

Une hétérogénéité structurale des chromosomes peut être relevée par certaines colorations ou par traitement préalable du matériel génétique (action de la chaleur, digestion enzymatique). Dans ce but, plusieurs techniques ont été mises au point, faisant apparaître une succession de bandes qui sont caractéristiques de chaque paire chromosomique .

1°) Les bandes Q (Quinacrine) - CASPERSON - 1970 -

La moutarde de Quinacrine se fixe préférentiellement sur les zones chromosomiques riches en Guanine. L'examen microscopique en lumière ultra-violette, révèle sur chaque chromosome une succession de bandes brillantes et de bandes sombres ; la disposition des bandes est identique sur les deux chromatides d'un même chromosome, ainsi que sur le chromosome homologue dans la même paire. La partie

distale des bras longs du chromosome Y est particulièrement brillante sur les préparations obtenues avec cette technique.

2°) Les bandes G (Giemsa)

Après traitement préalable du matériel génétique en milieux acide et salin (SUMMER - 1971), ou par des enzymes protéolytiques (DUTRILLAUX - 1971). La coloration par le GIEMSA permet d'obtenir une alternance de bandes bien colorées et de bandes pâles ayant moins pris le colorant. La topographie des bandes G est superposable à celles des bandes Q, puisque les bandes brillantes de la fluorescence correspondent aux bandes colorées par le GIEMSA.

3°) Les bandes R (Reverse)

Cette technique, proposée en 1971 par DUTRILLAUX et LEJEUNE, est basée sur la dénaturation des chromosomes par la chaleur. Elle comporte le chauffage des préparations à 87 ° pendant une vingtaine de minutes dans le milieu de EARLE tamponné à pH 6,5. La coloration des chromosomes par le Giemsa fait alors apparaître une alternance de bandes sombres et de bandes claires, plus nettement visibles en contraste de phase. La disposition des bandes est inverse de celle obtenue en bandes Q et en bandes G. Cette technique donne des critères précis d'identification des chromosomes, particulièrement adaptés à l'étude des remaniements de structure.

L'observation des bandes R peut être renforcée spécialement au niveau des régions télomériques, si après dénaturation thermique les chromosomes sont colorés par l'Acridine orange et observés en lumière ultra-violette (DUTRILLAUX - 1973).

INTERET DE LA CYTOGENETIQUE DANS LES

DYSGENESIES GONADIQUES

Dans l'espèce humaine, la détermination génétique du sexe se fait par l'association XY pour l'homme et XX pour la femme. A côté de ce mode normal de détermination du sexe, il existe des variations pathologiques du caryotype portant sur les chromosomes sexuels.

Sous le terme de dysgénésie gonadique, on regroupe les maldéveloppements de la gonade, associés, ou non, à des troubles somatiques, et en rapport avec une anomalie gonosomique (ALLANEAU - 1970). Le défaut de la différenciation de l'ébauche gonadique primitive peut être total ou partiel. L'anomalie gonadique retentit sur la morphogénèse sexuelle et réalise selon son intensité un morphotype masculin, féminin ou ambigu.

Dans les dysgénésies gonadiques, la cytogénétique permet de reconnaître des anomalies de nombre ou de structure des gonosomes. Elle apporte un critère supplémentaire à la définition anatomo-clinique par la recherche des corrélations caryotype - phénotype.

LES CARYOTYPES OBSERVES DANS LE

SYNDROME DE TURNER

1°) Le caryotype Haplo X : 45 X

Premier en date (FORD C.E. - 1959), il est le plus fréquent dans les différentes séries publiées :

- 60 % pour BATTIN J. - 1973 -
- 63 % pour DUPUIS C. - 1972 -
- 62 % pour ROSENBERG G.D. - 1972 -
- 70 % pour WALBAUM R. - 1973 -

Deux possibilités peuvent expliquer l'absence d'un chromosome X :

- Dans la première, il s'agit d'une anomalie de la gamétogénèse, le caryotype 45, XO résultant soit de la fécondation d'un ovule normal 23, X par un spermatozoïde 22, 0, soit de la fécondation d'un ovule 22, 0 par un spermatozoïde 23, X. On a alors l'anomalie dans toutes les cellules de l'individu.

- Dans la deuxième, il s'agit de la perte d'un gonosome après la fécondation, lors d'une division de segmentation. Dans ce cas, une mosaïque est réalisée.

2°) Les caryotypes diplo X avec modifications structurales du deuxième X

- a) - Avec délétion des bras courts :
Caryotype 46,XXp⁻ (JACOBS P.A. - 1960).
- b) - Avec isochromosome pour les bras longs :
Caryotype 46,XXqi (FRACCARO M. - 1960).

Le chromosome X au lieu de posséder comme normalement un bras court et un bras long, présente deux bras de

longueur égale. Cette anomalie résulte d'une erreur de division du chromosome, qui se serait faite transversalement au ras du centromère et non longitudinalement.

Il en découle une perte des bras courts dépourvus de centromère. Le sujet 46, XXqi se trouve donc monosomique pour le bras court et disomique pour le bras long.

3°) Les caryotypes avec mosaïques

Les mosaïques résultent d'accidents mitotiques survenus après la fécondation à un stade plus ou moins précoce de l'embryogénèse.

- perte d'une chromatide à la première mitose ;
- non disjonction des chromatides à la première mitose.

a) Mosaïques sans modifications structurales du deuxième X :

- Caryotype 45,X / 46,XX (FORD C.E. - 1960)
- Caryotype 45,X / 47,XXX (JACOBS P.A. - 1960)
- Caryotype 45,X / 46,XX / 47,XXX (GRUMBACH M.M. - 1961).

b) Mosaïques avec modifications structurales du deuxième X :

- Avec isochromosome pour les bras longs de X :
Caryotype 45,X / 46,XXqi (BLANK C.E. - 1961).
- Avec chromosome X en anneau :
Caryotype 45,X / 46,XXr (LINDSTEIN J. et TILLINGER K.G. - 1962)

Le chromosome X en anneau Xr (RING) a subi une amputation de ses deux parties distales, suivie d'une suture entre les deux nouvelles extrémités. Un sujet porteur d'un Xr est monosomique pour une certaine portion du bras

.../...

court, et pour une certaine portion du bras long.

c) Mosaïques complexes

Exemple : (MONROZIES - 1970)

Sur 100 cellules caryotypées :

45,X / 45,Xqi / 46,XX / 46,XXqi / 47,XXXqi

19 - 2 - 10 - 68 - 1 cellule

4°) Les caryotypes normaux

Caryotype 46,XX (DECOURT J. - 1960)

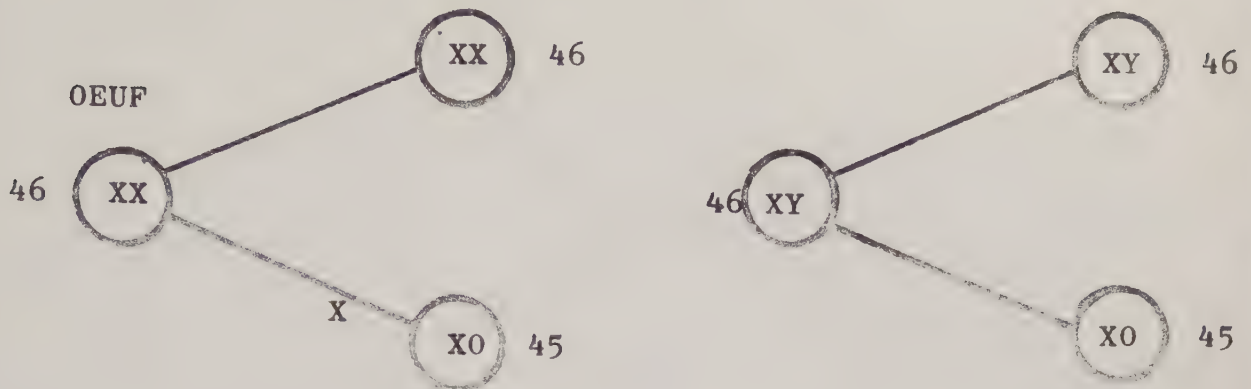
5°) Les caryotypes avec chromosome Y

Caryotype 46,XY (de GROUCHY - 1960)

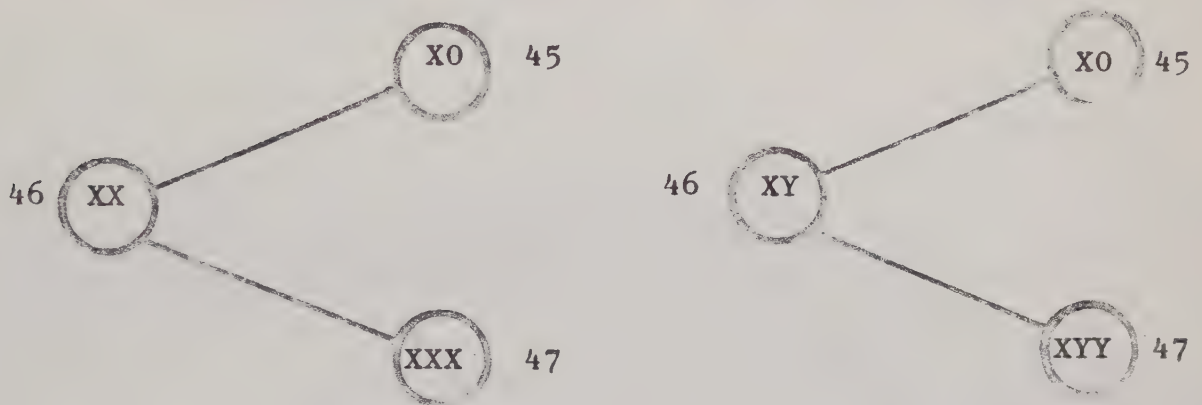
Avec mosaïque : caryotype 45,X / 46,XY
(JACOBS P.A. - 1961)

ACCIDENTS MITOTIQUES APRES LA FECONDATION ET

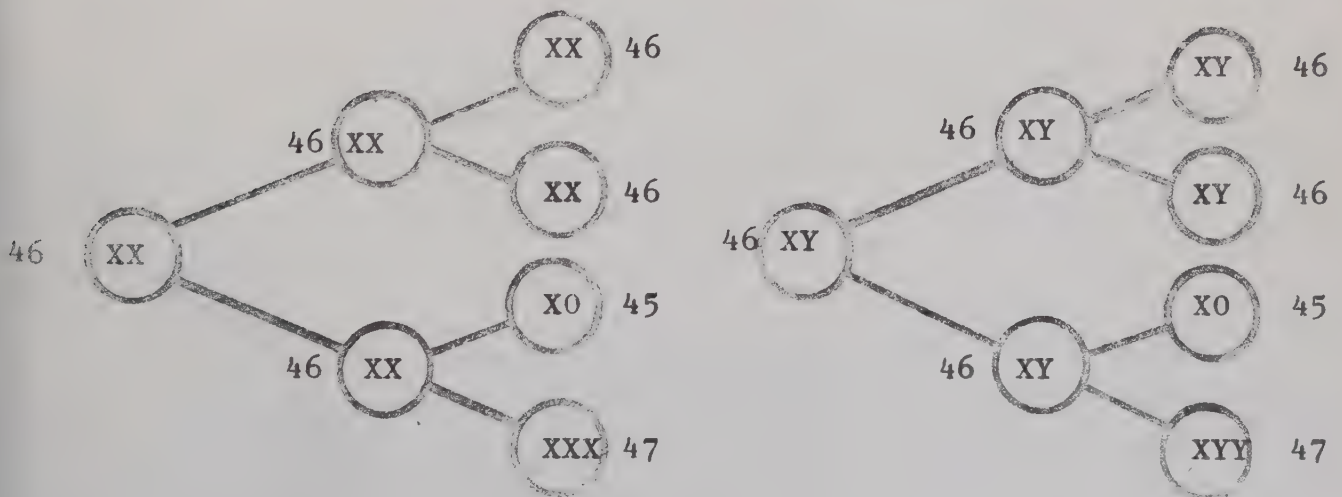
FORMATION DE MOSAIQUES



1°) Perte d'une chromatide à la première mitose



2°) Non disjonction des chromatides à la première mitose



3°) Non disjonction des chromatides après la première mitose.

CORRELATIONS CARYOTYPE - PHENOTYPE

La physiopathologie du syndrome de TURNER reste encore mystérieuse sous bien des aspects. C'est évidemment la formule haplo X qui est responsable des trois anomalies majeures frappant la turnérienne :

- retard de croissance
- complexe dysmorphique
- dysgénésie gonadique.

FERGUSON - SMITH M.A. , en 1965, mit en relief parmi les multiples caryotypes observés dans le syndrome de TURNER, un caractère commun : l'absence totale ou partielle des bras courts d'un des chromosomes X. C'est la monosomie pour le bras court de X qui détermine le syndrome de TURNER. Cette définition s'applique aux anomalies de nombre et de structure du chromosome X.

* Absence totale des bras courts :

45,X

46,XXp⁻

46,XXqi

* Absence partielle des bras courts :

Mosaïque comportant un clone 45,X.

Dans ce cas, le tableau clinique s'éloigne plus ou moins du phénotype turnérien typique, selon l'importance numérique et la répartition des différentes lignées cellulaires.

* L'observation des caryotypes 46,XY et 46,XX chez des turnériennes authentiques reste inexpliquée en l'état actuel de nos connaissances. Il s'agit de sujets dont le sexe génétique ne s'est pas exprimé et qui sont

.../...

physiologiquement 45,X. On peut imaginer dans ces cas une délétion submicroscopique portant sur les gènes de différenciation du sexe sur le chromosome Y, ou d'une mosaïque non reconnue dans le cas des caryotypes XX.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Parmi les antécédents familiaux on note :

- Une arrière grand-mère maternelle diabétique. Diabète non précisé, âge du diagnostic inconnu.
- Un oncle paternel décédé à l'âge de deux mois, et qui présentait des malformations digestives non précisées.

La proposante, âgée de 19 ans, est l'aînée de trois enfants :

- Un frère de 14 ans
- Une soeur de 16 ans normalement réglée.

Tous deux en bonne santé.

CHAPITRE IV

LA PROPOSANTE.

ANTECEDENTS PERSONNELS

- 1955 - Premier enfant d'une fratrie de trois.
Grossesse normale.
L'accouchement, à terme, a eu lieu à domicile.
Poids de naissance : 4,500 Kg. Les parents sont immédiatement frappés par l'importance du cou sur lequel les cheveux poussent très bas. Allaitement artificiel. Le bébé s'élève bien, la prise de poids est de 1 Kg par mois.
- 1956 - 12 mois - Absence de dents visibles. Pas de notion sur les ébauches dentaires.
18 mois - Marche.
- 1957 - 2 ans - La mère raconte spontanément qu'en plus du cou bizarre, elle trouvait une autre particularité à sa fille. Jusqu'à l'âge de 2 ans et demi - 3 ans, elle avait "le dessus des mains et des pieds toujours gonflé". On peut évoquer un status de BONNEVIE-ULLRICH à minima, dont la notion est souvent retrouvée à l'interrogatoire.
- 1960 - 5 ans et demi - Les parents trouvant leur fille "trop grosse et trop sage" consultent un pédiatre. Le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne est évoqué. Il n'a pas été pratiqué d'examens complémentaires, et c'est d'après des critères cliniques qu'elle reçoit pendant cinq ans : 1 comprimé d'extrait thyroïdien (1 cg vraisemblablement). Elle est surveillée mensuellement pour contrôle du poids et de la fréquence cardiaque.
- 1961 - L.D. entre à l'école primaire, la fréquentation

scolaire est assidue, elle monte de classe en classe régulièrement. Ses résultats sont satisfaisants, mais elle travaille très lentement.

1969 - 14 ans - Ménarques spontanées. Les cycles (26 à 28 jours) sont réguliers jusqu'à l'âge de 16 ans.

1971 - 16 ans - Admise à l'examen du B.E.P.C.
L.D. présente des douleurs abdominales paroxystiques, sans localisation précise, une à deux fois par semaine, pendant plusieurs mois. Appendicectomie. Une spanioménorrhée s'installe progressivement avec des cycles de 35 à 40 jours.

1972 - 17 ans - Des ménorragies amènent à consulter un gynécologue. Des examens complémentaires sont pratiqués :

- Métabolisme basal :

Résultat : 39 Cal/h/m², soit - 2 %.

- Dosages hormonaux :

. Phénolstéroïdes urinaires

Technique selon JAYLE, basée sur la réaction de KOBER.

Valeurs normales en gammas / 24 h :

Première phase du cycle	5 à 25
Ovulation	30 à 70
Deuxième phase du cycle	20 à 40
Ménopause	0 à 15

Résultat : 85 gammas / 24 h.

. Pregnandioli urinaire

Technique selon CREPY - MESLIN - JAYLE, basée sur la réaction de TALBOT.

.../...

Valeurs normales en mg/24 h :

Première phase du cycle	1 + 0,6
Deuxième phase du cycle	5,5 ± 2,2

Résultat : 1 mg / 24 h.

. Gonadotrophines urinaires totales

Technique du dosage biologique "dit de la F.S.H."

Valeurs normales en unités souris :

Enfant	 inférieur à 3
Puberté - Adulte	 5 à 50
Ménopause	supérieur à 50

Résultats : Positif à 5 us

Négatif à 40 us.

Il n'y a pas de trouble évident des sécrétions gonadotropes et gonadiques.

Le taux d'oestrogènes, élevé, peut être en rapport avec une ovulation.

Le traitement prescrit ensuite comprend : 5 mg d'acétate d'hydroxyprogestérone 10 jours par mois et 1 cg d'extrait thyroïdien par jour. Les cycles sont régularisés et les ménorragies disparaissent.

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

L.D. présente, le 17 Juin 1973, au cours d'une réunion de famille, une perte de connaissance avec chute et légère contusion crânienne. Dans les jours suivants surviennent des céphalées et un bilan radiographique est pratiqué. Les clichés standards révèlent une selle turcique de volume supérieur à la normale. L.D. est alors admise au Centre Hospitalier Universitaire d'AMIENS pour suspicion de tumeur hypophysaire. Ce diagnostic est éliminé par :

- L'absence de troubles campimétriques avec fond d'oeil normal.

- L'encéphalographie gazeuse avec tomographies, qui révèle une hypophyse en place dans une selle turcique de grand volume, mais dont les contours osseux ne présentent pas d'anomalies.

- D'autres examens complémentaires sont pratiqués parallèlement, dont un bilan cytogénétique entrepris d'après la morphologie évocatrice du syndrome de TURNER (cou et visage).

Résultats :

- . Chromatine sexuelle positive dans moins de 10 % des cellules.
- . Caryotype : Mosaïque 45,X0 / 46,XX
29 cellules sur 239 sont 45,X0, soit 12 %.

EXAMEN CLINIQUE

A - LE SYNDROME MALFORMATIF

1°) Il n'y a pas de retard staturo-pondéral puisque L.D. mesure 162 cm pour un poids de 56 kg.

2°) Le syndrome dysmorphique est discret.

- a) Le thorax est normal à l'inspection et sur la radiographie.
- b) Il n'existe pas de cubitus valgus exagéré puisque l'angulation radio-humérale est de 165 °.
- c) Au niveau de la face on peut noter :
 - Une discrète rétrognathie, sans troubles de l'articulé dentaire. Cependant, les prémolaires inférieures ont été extraites dans l'enfance pour mal-implantation.
 - La voûte palatine est nettement ogivale.
 - Les oreilles sont grandes, implantées bas. Pas d'otite dans l'enfance. Le conduit auditif externe à droite est très oblique vers le haut.
 - Il existe un hypertélorisme puisque la distance inter-caronculaire est de 4 cm.
Ebauche d'épicanthus à l'oeil droit.
- d) Le cou est large, mais sans véritable palmure. Les cheveux s'y implantent très bas, avec triple indentation.

3°) Malformations viscérales

a) Reins :

Absence de signes cliniques. L'U.I.V. avec

cystographie est normale.

b) Coeur - Vaisseaux :

L'examen cardio-vasculaire est normal. La T.A. est à 12/8 - le pouls à 73 / mn - l'électrocardiogramme est normal.

c) Pas de troubles sensoriels, ni visuels, ni auditifs

d) Métabolismes - Glandes endocrines :

. Les explorations :
de la régulation glycémique
de la fonction cortico-surrénalienne
de l'hormone de croissance
du métabolisme phospho-calcique
sont normales.

. La fonction thyroïdienne
Certains éléments orientent cliniquement vers un syndrome d'insuffisance thyroïdienne :
= Au cours de l'enfance :
Retard de dentition, marche à 18 mois, enfant trop gros et trop sage.
= A l'examen O.R.L. , présence d'une tuméfaction de la grosseur d'une noisette, sur la base de la langue, et qui pourrait être une thyroïde aberrante.
= Constipation, frilosité.
= Une lenteur d'idéation certaine.
= Spanioménorrhée, cycles de 35 à 40 jours.
= Retard de l'âge osseux (2 ans).

. Les dosages hormonaux T3 + T4 sont bas.
Technique chromatographique de PILEGGI modifiée
BESSON

Valeurs normales : 3 à 6,4 gammas / 100 ml

Résultats successifs : 1,6 , 0,8 , 0,9

Stimulation par T. S. H.

Protocole : Dosage T3 + T4

Stimulation quotidienne pendant 11 jours par
100 gammas de T.S.H.

Dosage T3 + T4 au 12ème jour

Résultats : avant stimulation : 0,9

après stimulation : 1,4

Cette insuffisance thyroïdienne est-elle d'origine
centrale ou périphérique ?

En faveur de l'origine périphérique, on peut invoquer :

La réponse positive, bien que modeste, à la
T.S.H.,

L'élévation normale des taux de S.T.H. et du
Cortisol après stimulation, respectivement
par l'Insuline et le Synacthène.

La scintigraphie thyroïdienne, le réflexogramme achilléen,
le dosage des anticorps antithyroïdiens n'ont pu être réa-
lisés car l'hospitalisation a été écourtée pour des rai-
sons familiales.

4°) Anomalies osseuses

- Retard de maturation osseuse = 2 ans

- âge chronologique = 18 ans

âge radiologique = 16 ans

- La trame osseuse, les poignets, les mains,
les genoux sont radiologiquement normaux.

Crâne : la selle turcique est augmentée de volume,
mais ses contours osseux ne présentent pas d'anomalie.

Au niveau du rachis : discrète déformation
des corps vertébraux avec légère concavité des plateaux.
Anomalie transitionnelle de la charnière lombo-sacrée avec
ébauche d'hémisacralisation gauche L5.

B - LE SYNDROME GONADIQUE

Il est pour le moins discret si on le compare au tableau turnérien classique.

- Ménarques spontanées à 14 ans.

- Cycles réguliers (28 jours) jusqu'à l'âge de 16 ans. Puis, dysménorrhée avec spanioménorrhée favorablement influencées par le traitement hormonal progestatif et les extraits thyroïdiens.

- A l'âge de 18 ans, les caractères sexuels secondaires sont tout à fait normaux. Les glandes mammaires sont peu développées. L'utérus (perçu au toucher rectal) est très petit.

- Il n'a pas été pratiqué de coelioscopie; L.D. ayant refusé cet examen.

- L'exploration de l'axe hypophyso-gonadique ne révèle pas d'anomalie (dosages selon les mêmes techniques que précédemment).

Phénolstéroïdes urinaires

Résultats successifs : 85 , 34 , 89 gammas/24 h

Pregnandiol urinaire

Résultats successifs : 1 , 1,7 mg/24 h

Gonadotrophines urinaires totales

Résultats : positif à 5 et 25 us.
 négatif à 50 us.

Dosage de L.H. urinaire

Technique radio-immunologique

Valeurs normales en unités internationales d'H.C.G./l :

- . En dehors de l'ovulation : 10 à 50

- . A l'ovulation : pic supérieur à 50

Résultat : 30

A l'âge de 19 ans, et en l'absence de toute thérapeutique, les cycles sont de plus en plus longs

(35 à 40 jours).

C - SYNDROME PSYCHO-PATHOLOGIQUE

- Le Q.I. peut être considéré comme normal
(L.D. est titulaire du B.E.P.C.)

- Il n'existe pas de problème d'intégration sociale ou familiale, si fréquent chez les turnériennes, Ce qui s'explique aisément par la discrétion du syndrome malformatif.



L.D. à 18 ans et à 30 mois.

- Hypertélorisme
- Implantation basse des cheveux
- Cou large mais sans véritable palmure.



LES DERMATOGLYPHES

Les dermatoglyphes (gravures de la peau), terme proposé par CUMMINS (1926) désignent le tracé des crêtes dermiques au niveau :

- de la paume des mains
- de la pulpe des doigts
- de la sole plantaire

régions hautement spécialisées du tégument des primates.

Le dessin des dermatoglyphes résulte du remaniement, au cours des troisième et quatrième mois, de stries épiplastiques initialement parallèles recouvrant les bourrelets distaux des palettes embryonnaires. TURPIN R., LEJEUNE J BEAUPERE G. (1955).

Avec les dermatoglyphes, on étudie les plis de flexion.

A - LES PLIS DE FLEXION

1) Au niveau de la paume on distingue :

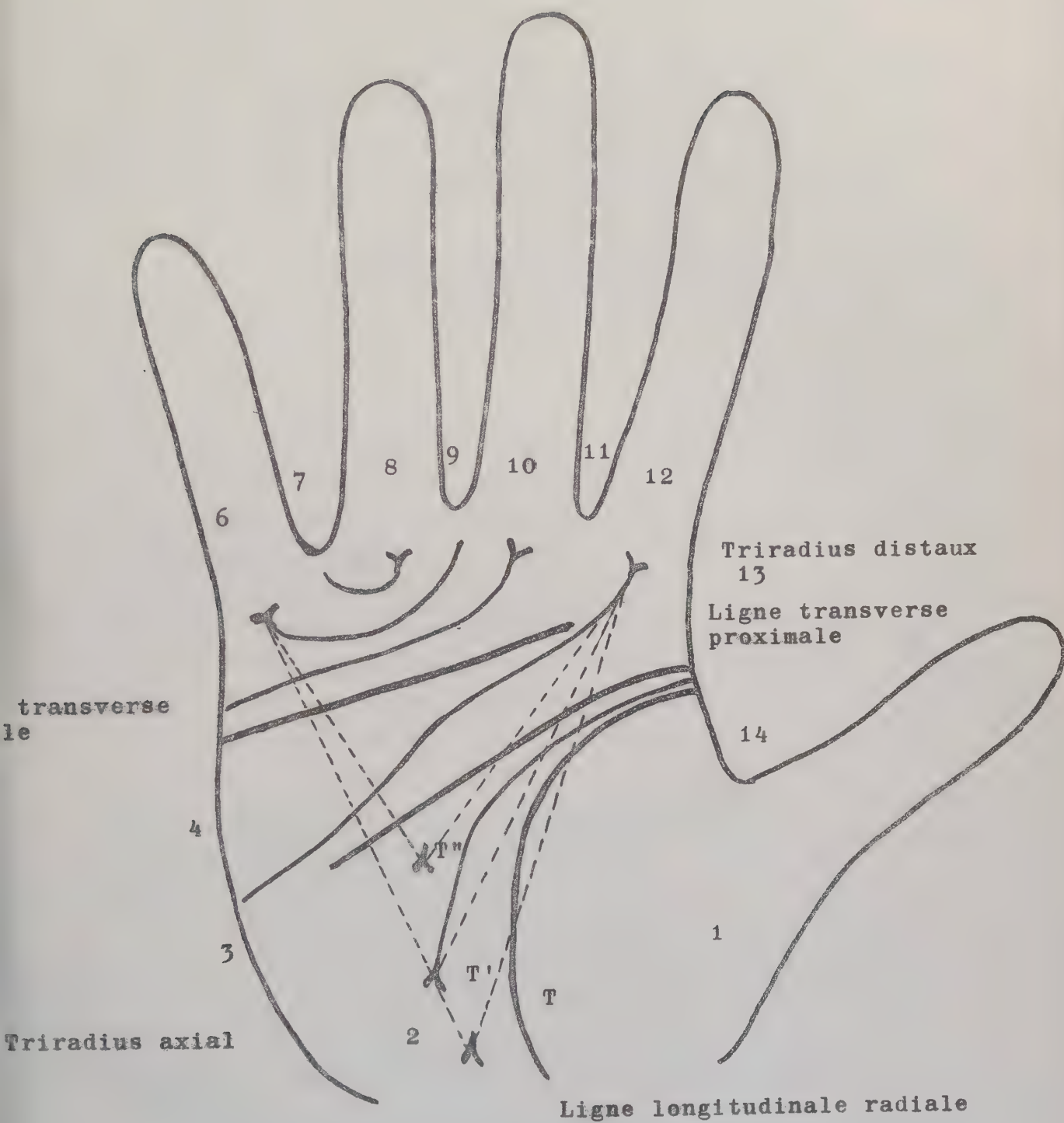
- un pli transversal distal
- un pli transversal proximal
- un pli palmaire longitudinal

2) Au niveau des doigts, excepté au niveau du pouce qui n'en a que deux, on distingue trois plis de flexion.

B - LES DERMATOGLYPHES

1) Au niveau de la paume :

a) on désigne par triradius une zone triangulaire qui est le point de rencontre de trois systèmes de lignes parallèles. Celles qui aboutissent aux sommets du triangle sont appelées Rayons ou Radiants.



MAIN GAUCHE NORMALE

Il existe le plus souvent cinq triradius à chaque main (PENROSE - 1963) :

- un triradius axial : en position T à la base du quatrième métacarpien, en position T" s'il est distal, ou T' intermédiaire,
- quatre triradius sous-digitaux A, B, C, D.

b) Les lignes palmaires principales portent le nom des triradius auxquels elles aboutissent. On désigne ainsi les crêtes proximales issues de A, B, C, D et la crête distale issue de T.

* Une ligne palmaire aboutit à une région quelconque de la périphérie de la paume. Quatorze secteurs sont ainsi délimités et numérotés, permettant d'établir l'indice de transversalité.

* Cet indice schématise l'orientation des lignes palmaires principales (CUMMINS - LEJEUNE).

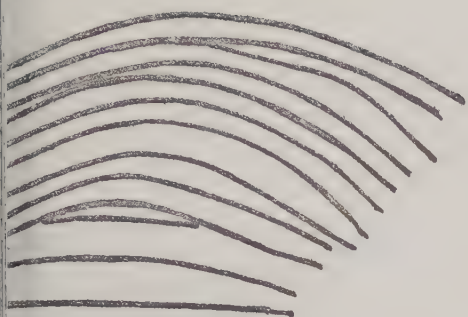
Exemple du schéma :

La ligne A se termine en 4, B en 5, C en 7 et D en 9. I.T. = 25 - valeurs moyennes habituelles = 27,6 à droite - 25,7 à gauche (MARIEL - 1971).

2) Au niveau de la pulpe des doigts, les crêtes dermiques dessinent des figures que l'on ramène à trois types schématiques :

- les arches - sans triradius -
- les boucles - avec un triradius - cubitales ou radiales selon la direction d'ouverture de la boucle
- les tourbillons - avec deux triradius -

Les dix doigts d'un individu associent en général deux ou trois types de ces figures.



(1)



(2)



(3)

(1) - ARCHE

(2) - TOURBILLON

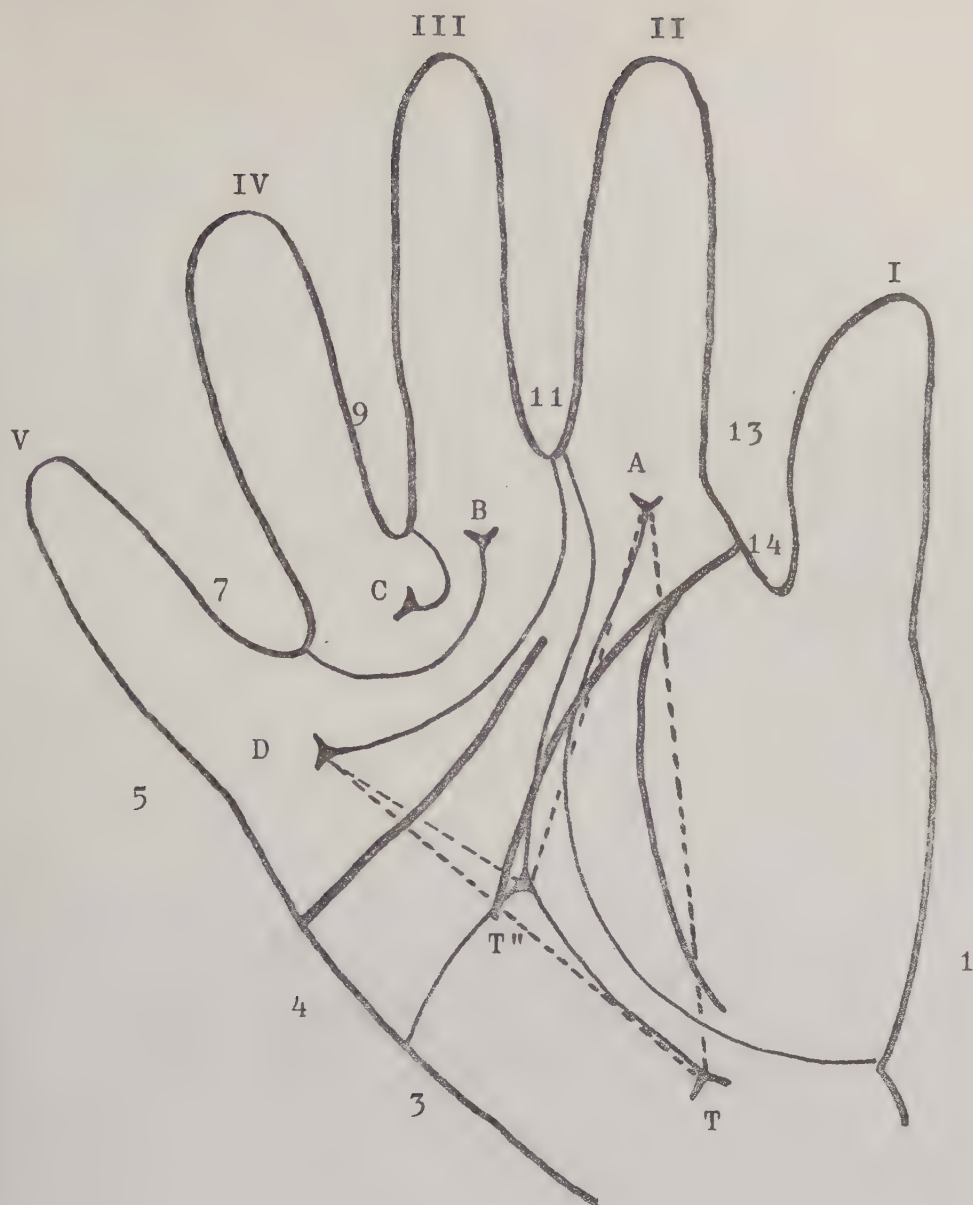
(3) - BOUCLE

La somme des crêtes digitales, représente l'addition des nombres obtenus à chaque pulpe, en comptant les stries séparant le triradius du centre de la figure (pour les tourbillons on choisit le triradius le plus éloigné). Le résultat varie avec le sexe. Selon HOLT, S. - 1961 - il est en moyenne de 144 chez l'homme et de 127 chez la femme.

Les fréquences des différentes images pulpaire
se répartissent ainsi :

Figures	Arche	Boucle cubitale	Boucle radiale	Tourbillon
Doigt I	3,5 p 100	61 p 100	0,5 p 100	35 p 100
Doigt II	10 p 100	36 p 100	26 p 100	28 p 100
Doigt III	7 p 100	74 p 100	3 p 100	16 p 100
Doigt IV	2 p 100	62 p 100	1 p 100	35 p 100
Doigt V	1 p 100	88 p 100	0 p 100	11 p 100

Selon R. WALBAUM et G. FONTAINE (1966)



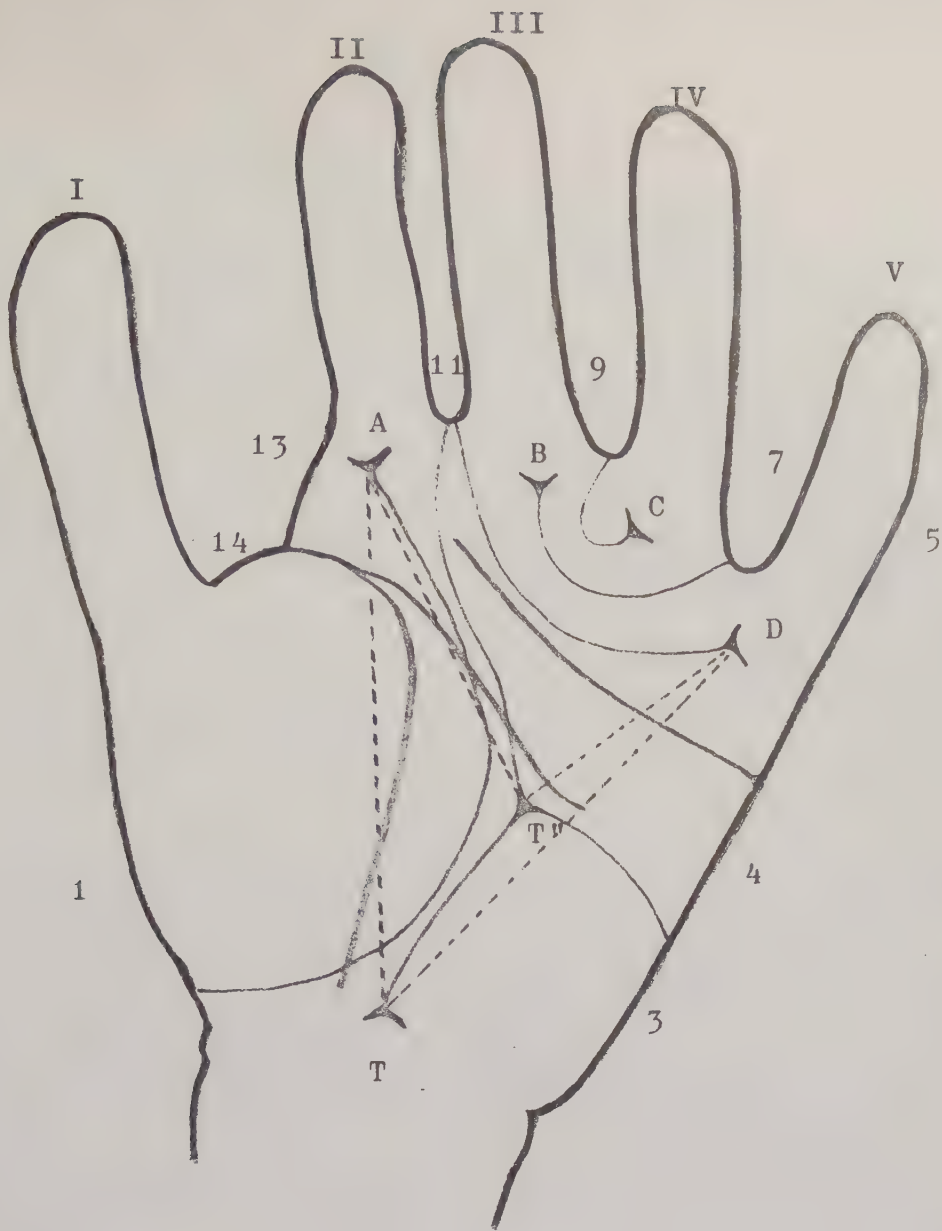
MAIN GAUCHE DE L.D.

- I - Tourbillon double boucle
- II - Tourbillon cible
- III - Boucle cubitale
- IV - Tourbillon cible
- V - Boucle cubitale

- Angle ATD = 44 °
- Angle AT"D = 71 °
- AB = 42 °

Indice de transversalité A1 B7 C9 D11 = 28

Somme des crêtes digitales = 23 + 17 + 16 + 15 + 17 = 88



MAIN DROITE DE L.D.

- I - Tourbillon double boucle
- II - Tourbillon cible
- III- Boucle cubitale
- IV - Boucle cubitale
- V - Boucle cubitale

- Angle ATD = 45 °
- Angle AT'D = 77 °
- AB = 40

Indice de transversalité A1 B7 C9 D11 = 28

Somme des crêtes digitales : 25 + 13 + 15 + 18 + 12 = 83

- TABLEAU -

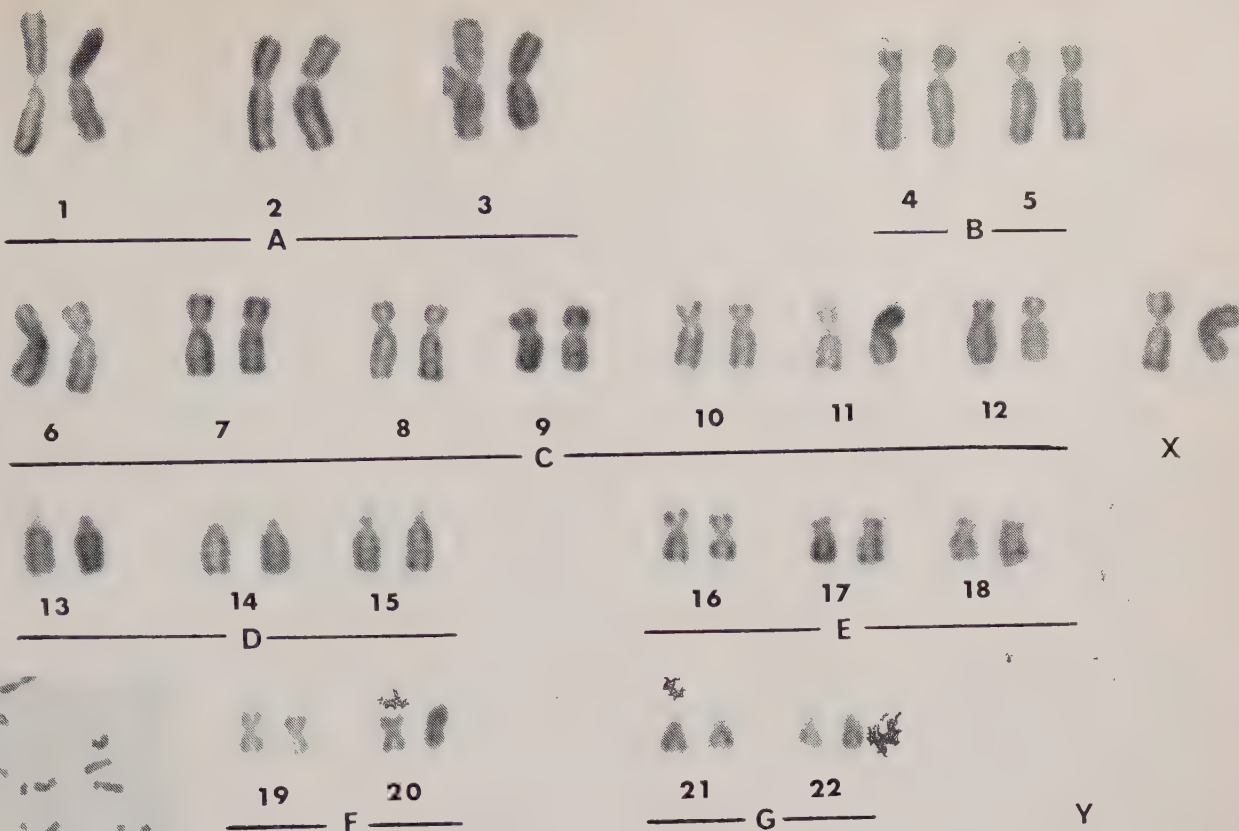
LES DERMATOGLYPHES dans le Syndrome de Turner	LES DERMATOGLYPHES de la PROPOSANTE
OLT .-B - LINDSTEIN J. - 1964 -	
P A U M E	
Triradius axial en t' ou t"	Deux triradius : l'un proximal à la limite tt', l'autre distal en t"
La ligne T (radiant distal de t") se termine en 11 et non en 13	Oui
La ligne A (radiant proximal de A) se termine en 1 en non en 3. Il en résulte une diminution de l'indice de transversalité de 2 unités : IT normal = 26 (en moyenne) IT Turner = 23 (en moyenne)	Oui, mais sans effet sur l'indi- ce de transversalité. I.T = 28 parce que B se termine en 7 au lieu de 5-6 D " 11 " de 9-10 C " 9 " de 7
Le triradius B est déplacé vers le bord cubital avec aug- mentation du nombre de crêtes entre A et B. Normal = 87 (en moyenne) Turner = 96 (en moyenne)	Non ab = 82
P U L P E S	
Les figures pulpairees présentent: une diminution : - des arches - des boucles radiales et donc augmentation : - des tourbillons - des boucles cubitales	Oui Oui : LES... Dom. ne présente que des tourbillons et des bou- cles cubitales
La somme des crêtes digitales est augmentée : Normal = 127 (en moyenne) Turner = 167 (en moyenne)	Somme des crêtes digitales = 171

CONCLUSION : Les dermatoglyphes de la proposante présentent les caractéristiques essentielles observées habituellement dans le syndrome de TURNER.

LES DONNEES CYTOGENETIQUES

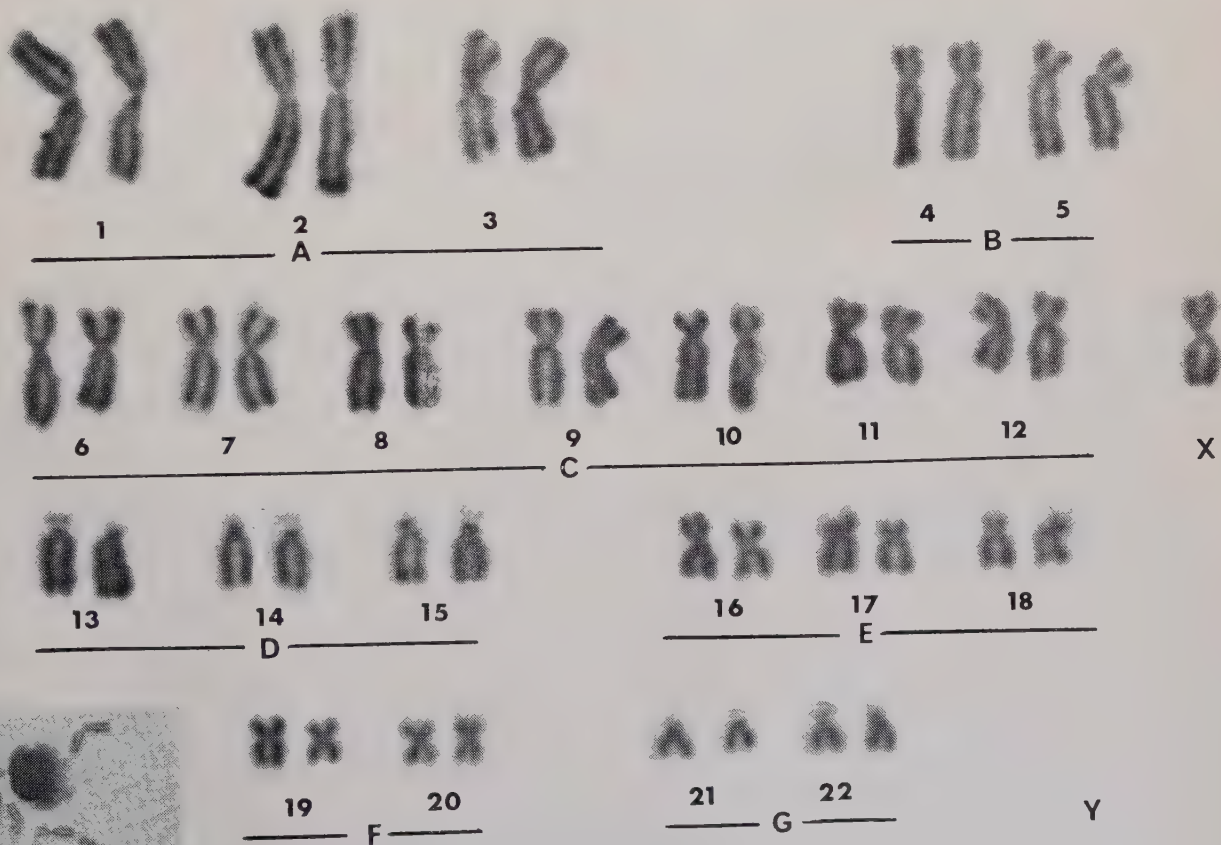
- La chromatine sexuelle est positive à un taux bas (moins de 10 %), ce qui suggère fortement une mosaïque devant un phénotype turnérien.

- Le caryotype révèle une mosaïque avec, sur 239 cellules caryotypées, 210 cellules 46,XX et 29 cellules 45,X0, soit 12 %.



L. D.

46, XX.



L. D.

45, XO.

CONCLUSION

- Il semble paradoxal de présenter à propos du syndrome de TURNER

- (infantilisme génital
- (retard de croissance sévère
- (dysmorphies multiples

le cas d'une jeune fille

- (mesurant 1,62 m
- (avec caractères sexuels secondaires normaux.

- Le diagnostic doit cependant être accepté, même si une coelioscopie n'a pas vérifié l'état des gonades car :

- Les dysmorphies minimales sont indiscutables
- Le caryotype est démonstratif
- Les dermatoglyphes sont concordants.

D'autre part, la spanioménorrhée, apparue après deux ans de cycles réguliers, va en s'aggravant et il n'est pas exclu qu'elle mène à une aménorrhée secondaire. La dysgénésie ovarienne se traduisant parfois par une ménopause très précoce.

• Le tableau cliniquement à minima s'explique génétiquement par l'influence normalisante du clone cellulaire 46,XX sur le clone anormal 45,XO.

Cependant, un doute subsiste quant à l'influence d'une insuffisance thyroïdienne dans les troubles de la fonction ovarienne.

C O N C L U S I O N S

C'est la confrontation des données anatomo-cliniques et cytogénétiques qui a élargi le cadre du syndrome de TURNER. Ce terme, si l'on s'en tient à sa définition originale, est impropre à désigner les conditions cliniques très diverses qui mènent à la découverte d'une dysgénésie gonadique ou d'une anomalie des gonosomes. La cytogénétique permet de rattacher à un syndrome bien défini des observations atypiques.

Si la formule 45,XO réalise la correspondance chromosomique d'un tableau regroupant infantilisme génital, petite taille et dysmorphies, des lignées supplémentaires et différentes viennent modifier le modèle servant de référence. Les caryotypes différents observés permettent de dégager la notion que la monosomie pour le bras court de l'X détermine le phénotype turnérien - (FERGUSON - SMITH M.A). Les mosaïques attirent l'attention sur la fréquence des accidents mitotiques survenant après la fécondation.

L'observation qui fait l'objet de notre thèse montre, qu'en pratique, une symptomatologie évoquant même de loin le syndrome de TURNER implique le recours à l'analyse cytogénétique.

En présence d'une mosaïque, l'étude histologique de la gonade après coelioscopie est l'examen capital, mais souvent inaccessible pour des raisons pratiques. Seule cette étude peut révéler en fonction du retentissement génital, dans quelle mesure un clone normal 46,XX peut exercer des effets antagonistes vis à vis d'autres clones anormaux.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

1. ABDEL-SALAM E. , TEMTAMY S.A. , 1969,
Familial Turner Phénotype.
J. Pediatr. , 74, 67
2. ALEXANDER S. , FERGUSON-SMITH M.A. , 1961,
Chromosomal studies in some variants of male
pseudo-hermaphroditism.
Pediatrics, 28, 758
3. ALLANEAU C. , 1970,
Les dysgénésies gonadiques.
Med. Inf. 77, 367
4. ALLANEAU C. , 1970,
Le syndrome de Turner.
Med. Inf., 77, 377
5. ALMEIDA J.C. , POVOA L.C. , RODRIGUEZ J. , 1962,
Turner's Syndrome ; presentation of case with
study of chromosomes and palm prints.
Arq. Brasil Endocr. , II, 23
6. ALMQUIST S. , 1963,
Linear growth, sulphation factor activity and
chromosome constitution in 22 subjects with
Turner's syndrome.
Acta Endocr. , 42, 168
7. ANSARL A.H. , 1973,
46,XX Turner's syndrome.
Amer. Journ. Obst. Gynecol. , 116, 415
8. ANTICH J. , RIBAS-MUNDO M. , PRATS J. , FRANCES J.M. ,
1967,
XO / XX / XXX mosaicism with Turner stigmata
Lancet, 1, 1228

.../...

- 9 . ARCHIBALD R.M. , FINBY N. , DE VITO F. , 1959,
Endocrine significance of short metacarpals.
J. Clin. Endocr. , 19, 1312

10. BAHNER F. , SCHWARZ G. , HARDEN D.G. , JACOBS P.A. ,
HEINZ H.A. , WALTER K., 1960,
A fertile female with XO sex chromosome constitution.
Lancet, 2, 100

11. BARR M-L. , BERTRAM E-G. , 1949,
A morphological distinction between neurons
of the male and female, and the behavior of the
nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis.
Nature , 163, 676

12. BATTIN J., SERVILLE F. , 1973,
Etude d'une série de 139 cas de dysgénésies gonadiques de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique.
Bordeaux Médical, 6, 2045

13. BAUCHART J. , COLLIN G. , LE MAREC B. , MURIE N. ,
1972,
Les malformations rénales du syndrome de Turner.
Revue Franç. Gynec. , 67, 553

14. BAUE G. , 1967,
Syndrome turnérien avec chromosome en anneau et daltonisme. Etude de l'origine du chromosome atypique.
Bull. Féd. Gynéc. Obst. Franç. , 19, 343

15. BISHOP A.M. , BLANCK C.E. , SIMPSON K. , DEWURST. C.J. ,
1966,
An XO / X ring X, chromosome mosaicism in an individual with normal secondary sexual development.
J. Med. Gent. , 3 , 129

16. BLANC M. , BOURGEOIS M. , FONTANGES X. , 1966,
Syndrome de Turner et troubles neuro-psychiatriques.
Annales Médico-psychologiques, 2 , 346

17. BLANK C.E. , GORDON R. , BISHOP A. , 1961,
Atypical Turner's syndrome.
Lancet, 1, 947

18. BOUE J. & BOUE A. , 1970,
Les aberrations chromosomiques dans les avorte-
ments spontanés humains.
Presse Méd. , 78 , 635

19. BOUE J. GAUTIER M. BACH CH. , PHILIPPE E. , 1973,
Syndrome 45 X et ptérygium colli.
Ann. génét., 16, 219

20. BOURGEOIS M.M. , 1973,
Aspects psychologiques et neuro-psychiatriques du
syndrome de Turner.
Bordeaux Méd. , 6, 2073

21. BRICAIRE H. , TOURNEUR R. , LEPRAT J. , GENNES J-L. ,
1961,
Les dysgénésies gonadiques avec hémorragies géni-
tales pseudomenstruelles.
Presse Méd. , 69, 425

22. CALFAYAN P. , 31 déc. 1973,
Le praticien et le syndrome de Turner.
Clinique, 67 , 744

23. CANLORBE P. , TOUBLANC J-E. , BORNICHE P. , DE
GROUCHY J. , 1972,
Mosaïque 45 X / 46 XX / 47 XXX avec phénotype
turnérien et ovaires normaux. Etude d'une obser-
vation et revue de la littérature.
Ann. Pédiatr. , 19, 861

24. CANLORBE P. , TOUBLANC J-E. , 1973,
Syndrome de Turner "à minima". Aspects cliniques
et caryotypes. Essais de traitement des syndromes
de Turner par les anabolisants et les hormones
sexuelles.
Bordeaux Méd. , 6 , 2037

25. CARR D.H. , MORISHIMA A. , BARR M.L. , GRUMBACH M.M. ,
LUEERS T. , BOSCHANN H.W. , 1962,
An XO / XX / XXX mosaicism in relationship to
gonadal dysgenesis in females.
J. Clin. Endocr. Metab. 22 , 671
26. CARR D.H. , HAGGAR R.A. , HART A.G. , 1968 ,
Germ cells in the ovaries of XO female infants.
Amer. J. Clin. Path. , 49 , 521
27. CASPERSSON T. , ZECH L. , JOHANSSON C. , MODEST E.S ,
1970,
Identification of human chromosomes by D.N.A.
binding fluorescent agents.
Chromosoma (Berl.) , 30 , 215
28. COMBE P. , FAUCHIER C. , REGY J.M. , CASENAVE C. ,
1972,
Syndrome de Noonan ou phénotype turnérien.
Antenne Med. , 7 , 167
29. CORDIER J. , RENY A. , 1969,
Les manifestations ophtalmologiques du syndrome
de Turner.
Archives ophtalmologiques , 29 , 565
30. DANHIEZ P. , 1971 ,
Etude clinique des manifestations bucco-faciales
du syndrome de Turner.
Jour. Med. Nord-Est, 8 , 25
31. DECOURT J. , MICHART J.P. , DELZANT G. , 1960,
Syndrome de Turner avec caryotype féminin normal.
Rev. Franç. Endocr. Clin. , 1 , 321
32. DECOURT J. , LEJEUNE J. , MICHARD J.P , PETROVER M. ,
1964,
Syndrome de Turner. Haplo X typique chez deux
jumelles monozygotes.
Annales Endocr. , 21 , 438

33. DECOURT J. , 1970,
Syndrome de Turner avec isochromosomes.
Vie Med. , 51, 843
34. DEMINATTI M. , MAILLARD E. , FOSSATI P. , BULTEEL M.F. ,
1968,
A propos d'un cas de chromosome X en anneau.
Ann. Gent. 11, 1
35. DENVER : Report 1960.
A proposed standard system of nomenclature of
human mitotis chromosomes.
Lancet, 1 , 1063
36. DUPUIS C. , NUYTS J.P. , BOMBART E. , 1967,
Les malformations cardio-vasculaires dans le syn-
drome d'Ullrich-Turner.
Lille Méd. , 12, 421
37. DUPUIS C. , MAILLARD E. , GASNAULT J.P. ; LEURIDAN B. ,
1972,
Les cardiopathies du syndrome d'Ullrich-Turner.
Coeur, 3 , 551
38. DUTRILLAUX B. , LEJEUNE J. , 1971,
Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype
humain.
C.R. Acad. Sci. Paris, 272, 2638
39. DUTRILLAUX B. , 1973
Nouveau système de marquage chromosomique : les
bandes T.
Chromosoma (Berl.) , 41 , 395
40. ENGEL E. , 1967,
Autoantibodies and chromosomal aberrations.
Lancet, 1 , 1271
41. ENGEL E. , NORTHCUTT R.C. , BUNTING K.W. , 1969,
Diabetes and hypothyroidism with thyroïd auto-
antibodies in a patient with a long arm X isochromo-
some.
J. Clin. Endocr. , 29 , 130

42. FERGUSON - SMITH M.A. , 1965,
Karyotype-phenotype correlations in gonadal
dysgenesis and their bearing on the pathogenesis
of malformations.
J. Med. Gent. , 2 , 142

43. FERGUSON - SMITH M.A. , ALEXANDER D.S. , BOWEN P. ,
GOODMAN R.M. , KAUFMARIN R. , JONES H. W. , HELLER R.M. ,
1964,
Clinical and cytogenetical studies with female
gonadal dysgenesis and their bearing on the cause
of Turner syndrome.
Cytogenetics, 3 , 355

44. FERGUSON - SMITH M.A. , 1970,
Observations on X - Y homology in man.
Bull. Eur. Soc. Hum. Gen. , 4 , 39

45. FORBES A.P. , JACOBSEN J.G. , CAROLL E.L. , PECHET M.M. ,
1962,
Studies of growth hormone arrest in gonadal dys-
genesis.
Metabolism , 11 , 56

46. FORBES A.P. , ENGEL E. , 1963
The high incidence of diabetes mellitus in 41
patients with gonadal dysgenesis and their close
relatives.
Metabolism , 12 , 428

47. FORD C.E. , JONES K.W. , POLANI P.E. , ALMEIDA J.C. ,
BRIGGS J.H. , 1959,
A sex chromosome anomaly in a case of gonadal
dysgenesis (Turner's syndrome).
Lancet, 1 , 711

48. FOUCAULT J.P. , 1971 ,
Les cardiopathies des syndromes frontières de
Turner.
Antenne Méd. , 6 , 93

49. FOUCAULT J.P. , VENEZIA R. , BERNARD J.P. , ROLLAND P.
POTIER J.C. , COUDRIER J. , 1971,
Syndrome de Noonan et mosaïques turnériennes :
essai de classification des phénotypes turnériens.
Arch. Mal. Coeur, 64 , 1142

50. FRACCARO M. , LINDSTEIN J. , 1960,
A new type of chromosome abnormality in gonadal
dysgenesis.
Lancet, 2 , 1144

51. FRACCARO M. , GEMZELL C.A. , LINDSTEIN J. , 1960,
Plasma level of growth hormone and chromosome
complement in four patients in gonadal dysgenesis
(Turner's syndrome.)
Acta Endocr. , 34 , 496

52. FRANCHIMONT P. & GASPARD , 1973 ,
Sécrétions somatotrope et gonadotrope dans le
syndrome de Turner.
Bordeaux Méd. , 6 , 2085

53. GIRAUD F. , HARTUNG M. , BRUSQUET Y. , MATTEI J.F. ,
SEBAHOUN A. , SERMENT H. , STAHL A. et BERNARD R. ,
1970,
La fertilité des femmes 45 X / 46 XX et 45 X / 46
XX / 47 XXX.
Ann. Génét., 13 , 255

54. GIRAUD P. , 1964,
Syndrome de Turner avec caryotype XX / XO.
Arch. Fr. Ped. , 3 , 362

55. GOLDBERG M.B. , SCULLY A.L. , SOLOMON I.L. ,
STEINBACH H.L. , 1968,
Gonadal dysgenesis in phenotypic female subjects.
A review of eighty-seven case with cytogenetic
studies in fifty-three.
Am. J. Med. , 45 , 529

.../...

56. GRACE H.J. , 1973,
45, X lymphocyte kariotype in a fertile woman.
Am. Journ. Obst. Gyn. , 115 , 82

57. GRAHAM M.A. , BARR M.L. , 1952,
A sex difference in the morphology of metabolic
nuclei in somatic cells of the cat.
Anat. Recor. 112, 709

58. de GROUCHY J. , JOSSO N. , de GENNES J.L. ,
HENNEQUET F. , RIBIER J. , FREZAL J. , LAMY M. ,
1963,
Mosaïques intéressant le chromosome X dans le
syndrome de Turner.
Ann. de Pédiatrie , 39, 159

59. de GROUCHY J. , LAMY M. , FREZAL J. , RIBIER J. ,
1961,
XX / XO mosaicism in Turner's syndrome.
Lancet, I , 1369

60. de GROUCHY J. , JOB J.C. , 1965,
Syndrome de Turner avec caryotype XY.
Sem. Hôp. , 8 , 95

61. GRUMBACH M.M. , MORISHIMA A. , 1961,
A XXX / XX / XO sex chromosome constitution in
gonadal dysgenesis.
Am. J. Dis. Children , 102, 691

62. GUINET P. , LAURENT C. , ROBERT M. , 1968,
Les corrélations cliniques et cytogénétiques
dans les dysgénésies gonadiques.
Rev. Lyon Méd., 17 , 995

63. GUINET P. , TOURNIAIRE J. , ROBERT M. , POUSSET G. ,
1969,
Dysgénésies gonadiques et thyroéopathies.
Rev. Lyon Méd. , 18 , 437

64. GUINET P. , DARSY P. , TOURNIAIRE J. , LAURENT C. ,
ROUSSET G. , 1973 ,
Les manifestations endocriniennes à distances au
cours des dysgénésies gonadiques.
Rev. Franç. Endocr. Clin. , 14 , 101
65. HAMILTON C.R. , MOLDAWER M.S. , ROSENBERG D. , 1968 ,
Hashimoto's thyroiditis and Turner's syndrome.
Arch. Inter. Méd. , 122, 69
66. Mac HARDY - YOUNG S. , DONIACH D. , POLANI P.E. ,
1970 ,
Thyroid function in Turner's syndrome and allied
condition.
Lancet, 11, 1161
67. HOFFENBERG R. , 1975 ,
Gonadal dysgenesis with menstruation.
J. Clin. Endoc. , 17, 902
68. HOLT S.M. , LINDSTEIN J. , 1964 ,
Dermatoglyphic anomalies in Turner's syndrome.
Ann. Hum. Genet. , 28 , 87
69. HOLT S.M. , 1961
Palm-prints and their uses in medical biology.
Cerebral palsy Bull. , 2 , 333
70. JACOBS P.A. , HARNDEN D.G. , BUCKTON K.E. , COURT-
BROWN W.M. , KING M.J. , Mac BRIDE J.A. , Mac GREGOR
T.N. , Mac LEAN N. , 1961 ,
Cytogenetic studies in primary amenorrhea.
Lancet, 1 , 1183
71. JACOBS P.A. , 1960 ,
Abnormalities involving the X chromosome in
women.
Lancet, 1 , 1213

72. JAGIELLO G.M. , KAMINETSKY H.A. , RICKS P. ,
RYAN R.J. , 1966 ,
Primary amenorrhea : a cytogenetic and endo-
crinologic study of 18 cases.
J. Amer. Med. Ass. , 198 , 30,
73. JEUNE M. , BERTRAND J. , DEFRENNE R. , FORGET M. ,
1963,
Fréquence des anomalies rénales dans le syndrome
de Turner chez l'enfant.
Ann. Endocr. , 24 , 856
74. JOB J.C. , CANLORBE P. , ROSSIER A. , 1966,
Aspects cliniques du syndrome de Turner chez
l'enfant.
Ann. Pédiatr. , 13 , 119
75. JOST. A. , 1947,
Recherche sur la différenciation de l'embryon
de lapin. Rôle des gonades foetales dans la dif-
férenciation sexuelle somatique.
Arch. Anat. Micr. Morph. Exp. , 36 , 271
76. JOST A. , 1947,
Sur les effets de la castration précoce de l'em-
bryon mâle du lapin.
C.R. Soc. Biol. , 141 , 126
77. KOSOWICZ J. , 1959,
Changes in the medial tibial condyle a common
finding in Turner's syndrome.
Acta. Endocr. , 31 , 321
78. KOSOWICZ J. , 1962,
The carpal sign in gonadal dysgenesis.
J. Clin. Endocr. , 22 , 949
79. LABRUNE M. , 1966,
Signes radiologiques au cours des aberrations
chromosomiques.
Sem. Hôp. , 42 , 106

80. LAFOURCADE J. & RETHORE M.O. , 1967,
"Les dermatoglyphes"
Ed. Méd. Flammarion
81. LAMY M. , JOSSO N. de GROUCHY J. , BITAN A. ,
1965,
Anomalies des gonosomes. Maladies humaines par
aberration chromosomique.
Expans. Scient. Franç. , 3 , 41
82. LASZLO J. , GYORY G. , SZILAGYI G. , 1968,
Gonadal hypoplasia associated with ring
chromosome : report of 2 cases.
Obst. and Gyn. , 31 , 157
83. LIARAKOS F. , 1959,
Manifestations cardiaques au cours du syndrome
de Turner.
Mémoire, Paris,
84. LINDSTEIN J. , TILLINGER K.G. , 1963,
Self perpetuating ring chromosome in gonadal
dysgenesis.
Lancet , 2 , 887
85. LINDSTEIN J. , FRACCARO M. , POLANI P.E. , HAMERTON
J.L. , SANGER R. , RACE R.R. , 1963,
Evidence that the Xg blood group genes are on
the short arm of the X chromosome .
Nature, 197, 648
86. LINQUETTE M. , FOSSATI P. , DUPONT - LECOMPTE J. ,
GASNAULT J.P. , MAY J.P. , 1967,
Les dysmorphies squelettiques au cours du syndrome
de Turner.
Lille Médical , 12 , 409
87. LINQUETTE M. , FOSSATI P. , GASNAULT J.P. , LEFEBVRE J.
HUBSCHMAN B. , 1967,
Les anomalies rénales et urinaires au cours du
syndrome de Turner.
Lille Méd. , 12 , 427

88. LONDON D.R. , 1964,
Turner's syndrome with secondary amenorrhea
and sex chromosome mosaicism.
Acta. Endocr. , 46, 341

89. LUCIANI J.M. , ARROYO M. , CARLON N. , AUBERT L. ,
STAHL A. , 1971,
Syndrome de Turner avec chromosome X en anneau.
Sem. Hôp. Paris, 47, 2977

90. LYON M.F. , 1966,
In "Advances in Teratology"
Vol. 1 , D.H.M. Woollam Ed. , Logos Press London.

- 90 (bis) LYON M.F. , 1962,
Sex chromatin and gene action in the mammalian
X chromosome.
Amer. J. Human Genetics, 14, 2

91. MONARDO A. , 1965,
Gonadal dysgenesis in a woman after seventeen
years of regular menses.
Amer. J. Obst. Gynec. , 91, 106

92. MONEY J. , GRANOFF D. , 1965,
I.Q. and the somatic stigmata of Turner's
syndrome.
Amer. J. Ment. Defic. , 70, 69

93. MONROZIES M. , 1970,
Un cas d'agénésie ovarienne. Etude clinique et
cytologique.
Rev. Méd. de Toulouse, 6, 217

94. MOOR L. , 1969,
Intelligence et facteurs spécifiques dans le
syndrome de Turner.
Rev. Neuro-Psych. Inf. , 17, 545

95. NAKASHIMA I. , ROBINSON A. , 1971,
Fertility in a 45 X female.
Pediatrics, 47, 770

96. NOONAN J.A. , 1968,
Hypertelorism with Turner phenotype. A new
syndrome with associated congenital heart disease.
Amer. J. Dis. Child. , 116, 373

97. d'OELNITZ M. , de SWARTE M. , VAILLANT J.M. , 1971,
Lymphoedème congénital et syndrome de Turner. A
propos de deux observations avec mosaïque XX / XO.
Annales de Pédiatrie, 18, 17

98. OHNO S. , KLINGLER H.P. , ATKIN N.B. , 1962,
Cytogenetics (Basel) , 1, 42

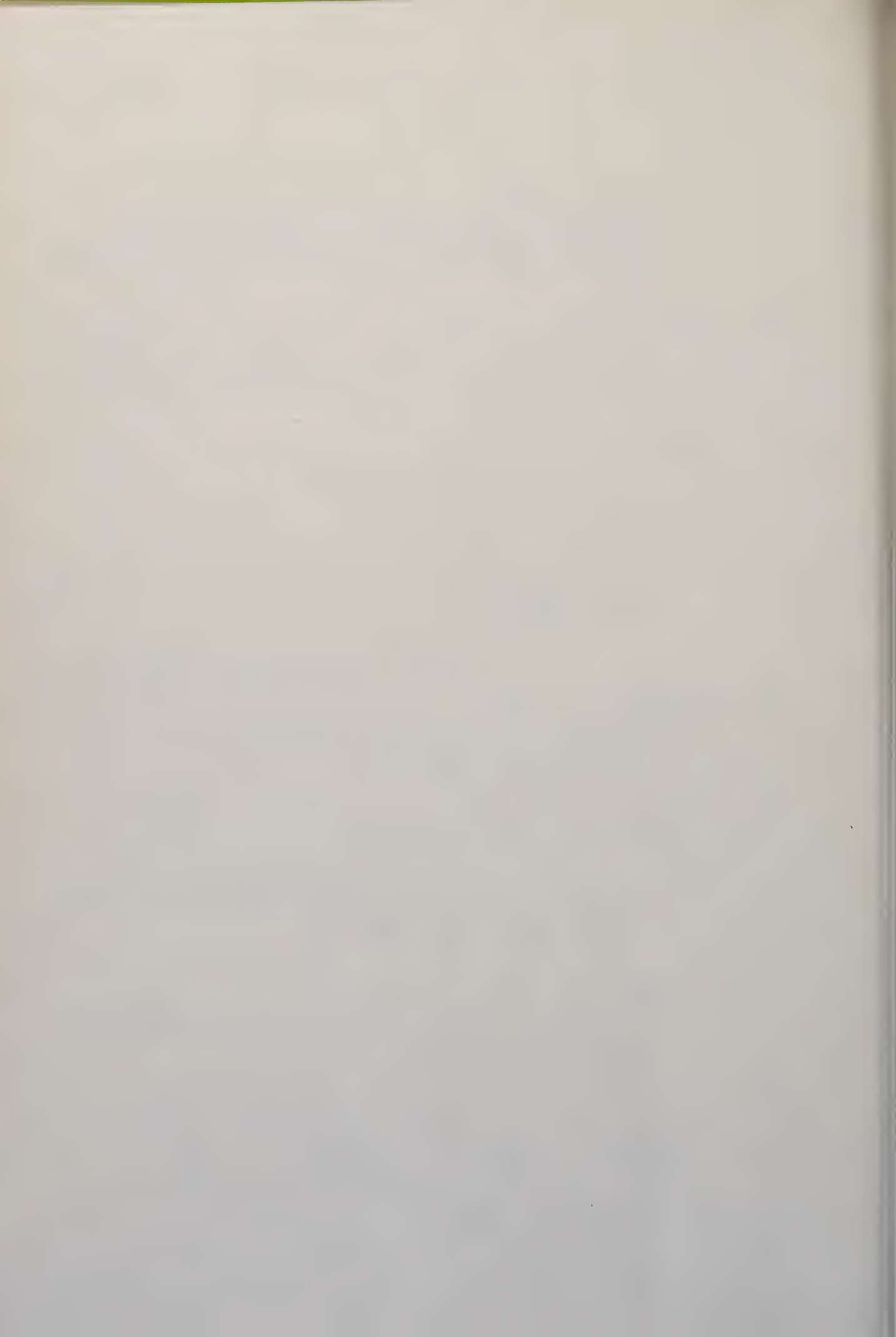
99. PENROSE L.S. , LOESCH D. , 1969,
Dermatoglyphics sole patterns : a new attempt at
classification.
Human Biology, 41, 427

100. QUICHAUD J. , de GROUCHY J. , VITSE M. , EMERIT I. ,
DUBREUIL A. , 1971,
Syndrome de Turner 45 X / 46 XXq+.
Ann. Endocr., 31, 1153

101. RAMBERT P. , CANIVET J. , QUICHAUD J. , TISSIER M. ,
1960 ,
Syndrome de Turner et anomalies rénales congéni-
tales. A propos d'un cas avec rein en fer à che-
val et diabète phosphatique.
Presse Méd. , 68, 1836

102. ROSENBERG D. , TELL G. , 1972,
Syndrome de Turner. A propos d'une statistique
de 60 observations.
Pédiatrie, 27, 831

103. ROSENBERG D. , GODDON R. , FRANCOIS R. , MONNET P. ,
HERMIER M. , BERGER C. , GAUTHIER J. , 1972,
Le syndrome de Noonan. Etude critique.
Méd. Inf. , 79, 239



104. ROSTAND B. , 1968,
Les dermatoglyphes.
G.M. Fr. , 75, 5

105. SERMENT H. , LAFFARGUE P. , BLAND B. , PIANA L. ,
1969,
Essai de classification des hypogonadismes primitifs
chez les sujets de phénotype féminin.
Rev. Franç. Endocr. Clin. , 10, 281

106. SINGH R. , CARR D. , 1966,
The anatomy and histology of human embryos and
fetuses.
Anat. Rec. 155, 369

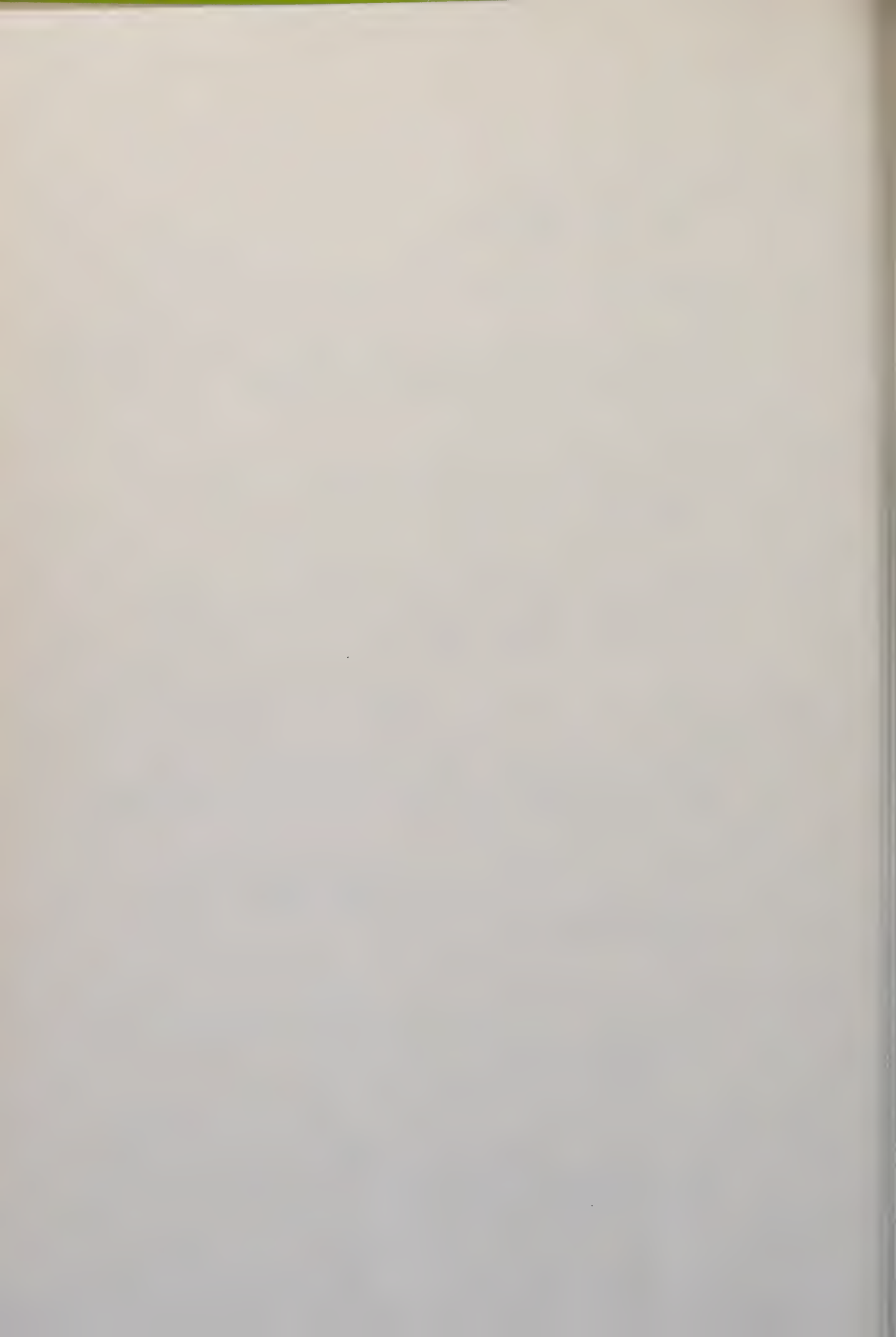
107. SPARKES R.S. , MOTULSKY A.G. , 1967,
The Turner syndrome with isochromosome X and
Hashimoto's thyroiditis.
Ann. Inter. Med. , 67 , 132-144

108. STANESCO V. , PITIS M. , IONESCO V. , BONA C. ,
1963,
Histochemical and histo-enzymological studies
on the growing cartilage in the Turner's syndrome.
Acta Histochem, 20 , 309

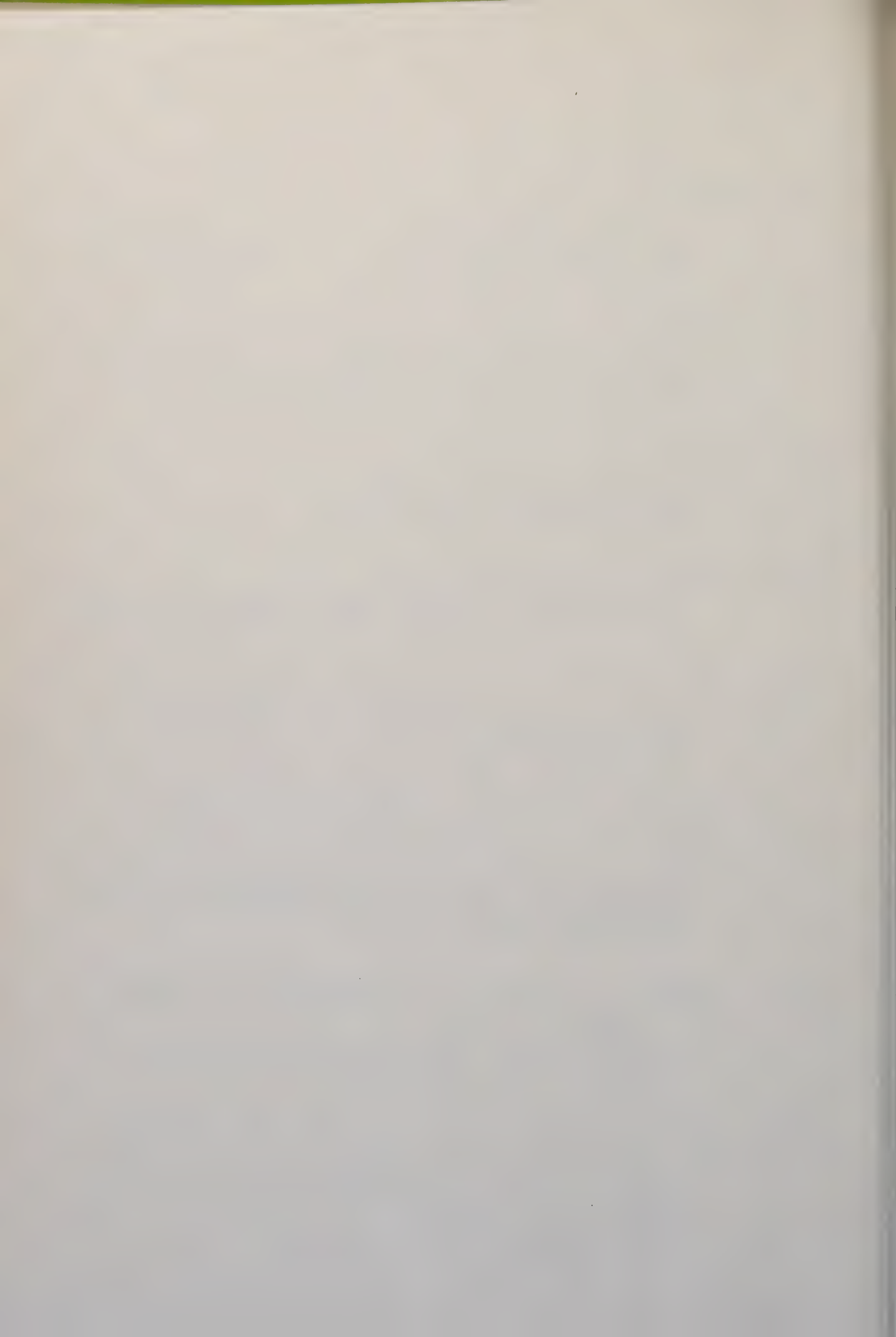
109. SUMMER A.T. , EVANS H.J. , BUCKLAND R.A. , 1971,
New technics for distinguishing between human
chromosomes.
Nature New Biol. , 232, 31

110. SUMMITT R.L. , DOBBINS W.T. , 1965,
Turner Syndrome due to presumtive X isochromosome :
report of a case.
J. Pediatr. , 67, 76

111. TOUBLANC J.E. , CANLORBE P. , 1973,
Une cause souvent méconnue de retard de croissance :
le syndrome de Turner.
Entret. Bichat Méd. , 395, 335.



112. TURNER H. , 1938,
A syndrome of infantilism, congenital webbed neck
and cubitus valgus.
Endocrinology, 23, 566
113. TURPIN R. , LEJEUNE J. , SALMON C. , 1965,
Discussion de l'origine paternelle de l'X d'un
syndrome de Turner. XO protanope et Xga-
C.R. Acad. Sciences Paris, 260, 369
114. TURPIN R. , LEJEUNE J. , 1965,
Les chromosomes humains.
Gauthier Villars - Ed. Paris.
115. VAGUE J. , NICOLINO J. , 1963,
Les dystrophies squelettiques du syndrome de Turner.
Ann. Endocr. , 24, 482
116. VAN CAMPENHOUT J. , 1973
Diabetes mellitus and thyroid autoimmunity in
gonadal dysgenesis.
Fertil Steril, 24, 1
117. VERGER P. , BATTIN J.J. , KERMAREC J. , VITAL C. ,
1962,
Syndrome de Bonnevie-Ullrich-Turner chez un nouveau-
né (pterygium colli monstrueux, hypoplasie et im-
maturation ovarienne).
Arch. Franç. Péd. , 19, 1233
118. VERNANT P. , CORONE P. , de GROUCHY J. , de GENNES
G.L. , EMERIT I. , 1966
Le coeur dans le syndrome de Turner-Ullrich.
Arch. Mal. Coeur , 59 , 850
119. VITSE M. , DEMINATTI M. , BOULANGER J-C. , DEVISMES
F. , 1972,
A propos du syndrome de Turner, quatre observa-
tions.
C.R. Soc. Franç. Gynec. , 42 , 196



120. WALBAUM R. , FONTAINE G. , 1966,
Ce que le médecin doit savoir de l'étude des
dermatoglyphes.
Lille Médical, 11 , 1036.
121. WALBAUM R. , BONIFACE L. , MAILLARD E. , FONTAINE G. ,
1967,
Les dermatoglyphes dans le syndrome de Turner.
Limme Méd. , 12 , 405
122. WALBAUM R. , 1973,
Corrélations cliniques et cytogénétiques dans
le syndrome de Turner.
Lille Méd. , 18, 438
123. WARNEY R.F. , KENYON A.P. , KOCH F.C. , 1942,
An association short stature, retarded sexual
development and high urinary gonadotrophin titers
in women.
J. Clin. Endocr. , 2 , 137
124. WEILL J. , BERNFELD J. , 1971,
Le trouble de la croissance dans le syndrome de
Turner.
Rev. Franç. Endocr. Clin. , 12 , 483
125. WILKINS L. , FLEISCHMANN W. , 1944,
Ovarian agenesis ; pathology associated clinical
symptoms and bearing on theories of sex differentia-
tion.
J. Clin. Endocr. , 4 , 357
126. WILLIAMS E.D. , ENGEL E. , FORBES A.P. , 1964,
Thyroiditis and gonadal dysgenesis.
New England J. Med. , 270 , 805
127. YOUNG H. , DONIECH D. , POLANI P.E. , 1970,
Thyroid function in Turner's syndrome and allied
conditions.
Lancet, 2 , 1161

